

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
U. E. R. DE MEDECINE LYON SUD-OUEST

Année 1978 - N° 481

LA MALADIE DE BEHR
ATROPHIE OPTIQUE INFANTILE
HEREDO-FAMILIALE COMPLIQUEE

A propos de deux cas dans une fratrie

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 23 Novembre 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Paul GINESTE

né le 24 Avril 1948

à LYON 4°



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554217_0014

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
U. E. R. DE MEDECINE LYON SUD-OUEST

Année 1978 - N° 481

LA MALADIE DE BEHR
ATROPHIE OPTIQUE INFANTILE
HEREDO-FAMILIALE COMPLIQUEE

A propos de deux cas dans une fratrie

T H E S E

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 23 Novembre 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Paul GINESTE

né le 24 Avril 1948

à LYON 4°

UNIVERSITY OF ALABAMA - LIBRARY
U. S. DE MEDICINE AND SURGERY

1965 - 1966

LA MALADIE DE MENN
ATROPHIE OPTIQUE INFANTILE
HEREDO-FAMILIALE COMPLEXE
A propos de deux cas dans une famille



THÈSE

présentée

à l'Université d'Alabamie - 1965

et soutenue publiquement le 22 novembre 1965
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Paul CHESTÉ

né le 21 avril 1932

à Lyon 4

— UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I —

Président de l'Université	M. le Professeur D. GERMAIN
Vice Président	M. le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice Président	M. B. ROUSSET
Troisième Vice Président	M. P. BRULA
Secrétaire Général	M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE :

Médecine : GRANGE BLANCHE	M. le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS CARREL	M. le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST	M. le Professeur J. NORMAND
LYON NORD	Directeur : M. le Docteur J.P. NEIDHARDT
	Directeur honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE
Biologie Humaine	M. le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)
Techniques de Réadaptation	M. le Docteur A. MORGON (MCA)
Sciences Pharmaceutiques	M. le Professeur BIZOLLON
Sciences Odontologiques	M. le Docteur R. VINCENT
Institut régional d'éducation physique et sportive ..	Président du conseil d'UER : M. le Docteur J.J. COMTET (MCA)
	Directeur M. A. MILLON
Mathématiques	M. le Professeur P. PICARD
Physique	M. le Professeur J. DELMAU
Chimie et Biochimie	M. le Professeur J. HUET
Sciences de la Nature	M. le Professeur R. GINET
Sciences Physiologiques	Mlle le Professeur J.F. WORBE
Institut Universitaire et Technologie n°1	M. le Professeur A. VILLE
Institut Universitaire et Technologie n°2	M. J. GALLET (Directeur ENSAM)
Observatoire	M. M. MONNET (Astronome Adjoint)
Physique Nucléaire	M. le Professeur GUSAKOW
Mécanique	Mlle le Professeur G. COMPTE-BELLOT.



EXAMINATEURS DE LA THESE :

- Président : Monsieur le Professeur J.M. ROBERT
- Assesseurs : Monsieur le Professeur R. GILLY
Monsieur le Professeur Agrégé M. PAUPERT-RAVAULT
Monsieur le Professeur Agrégé M. CROISILLE

A DOMINIQUE,

A MES PARENTS,

A MARIE CHRISTINE ET MARIE DOMINIQUE,

A MES FAMILLE ET BELLE FAMILLE,

A MES AMIS...

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES MICHEL ROBERT

Nous avons apprécié la qualité de son enseignement et la gentillesse de son accueil.

Il nous fait un grand honneur en présidant notre jury.

Nous lui exprimons notre respectueuse gratitude.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT GILLY

Il nous a enseigné.

La spontanéité de son accueil nous a touché.

Il nous manifeste beaucoup de considération en jugeant ce travail.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ MAURICE PAUPERT-RAVAULT

Il nous a cordialement reçu quand nous lui avons demandé d'appartenir à notre jury.

Nous sommes heureux de soumettre cette thèse à son jugement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ MARC CROISILLE

Pendant le semestre passé dans son service, il nous a marqué par ses qualités d'homme et de maître.

Il nous a convaincu par son accueil, son esprit très largement ouvert et sa disponibilité à ses élèves.

En s'intéressant à notre travail il nous accorde une très grande joie.

Chacun de nos juges accepte nos très vifs remerciements et reçoive l'assurance de notre respectueuse considération.

A Monsieur le Docteur Claude KOHLER,

Il nous a beaucoup appris au cours du semestre passé dans son service.

Il nous a confié le sujet de cette thèse et éclairé de ses conseils ; notre travail ne le déçoit pas.

Nous lui gardons une grande et respectueuse reconnaissance.

A la mémoire du Docteur Frédéric PALIARD

décédé le 27 Septembre 1969. Ses qualités d'homme et
de médecin sont pour beaucoup dans notre choix de la médecine.

I N T R O D U C T I O N

"L'atrophie optique est la manifestation de la dégénérescence des faisceaux nerveux du nerf optique qui se traduit par une baisse de l'acuité visuelle et un déficit du champ visuel pouvant aboutir à la cécité".

Ainsi, BONAMOUR et RAVAUULT (6), 1970, définissent-ils l'atrophie optique.

ETUDE CLINIQUE DE L'ATROPHIE OPTIQUE

Rechercher l'atrophie optique, l'affirmer et la préciser soulèvent, en pratique, des problèmes de difficulté très inégale, mais rarement simples.

I - SEMIOLOGIE

A - Les signes fonctionnels

Il est loin d'être facile de toujours reconnaître l'atrophie optique sur les seuls signes fonctionnels qui varient selon le degré de celle-ci, le siège de la lésion responsable et, de toutes façons, sans aucun parallélisme avec l'aspect constaté à l'examen du fond d'oeil.

La baisse de l'acuité visuelle, les altérations du champ visuel, celles du sens chromatique, les perturbations du sens lumineux sont donc très différentes selon les sujets et selon les causes et peuvent même rester longtemps ignorées.

B - Les examens

C'est assez dire l'importance de l'examen ophtalmologique complet.

La détermination de l'acuité visuelle, la campimétrie et la périmétrie, l'exploration du sens chromatique, l'adaptométrie, l'étude de la pupille et de ses réactions, l'examen de la motricité extrinsèque des globes oculaires et de la sensibilité cornéenne, la tonométrie doivent normalement faire partie de tout examen ophtalmologique.

L'électrorétinogramme, l'étude des potentiels évoqués moyens visuels fournissent des renseignements précieux en cas de dégénérescence de la rétine et sur la perméabilité des voies optiques.

La radiologie permet d'explorer les canaux optiques, les fentes sphénoïdales et la selle turcique. Plus particulières, les indications de la pneumoencéphalographie et des artériographies carotidiennes et vertébrales seront posées en fonction des données neurologiques et neurochirurgicales.

C - L'examen ophtalmoscopique

Mais il reste un examen, simple, facile à réaliser mais pas toujours à interpréter, indispensable et capital : l'examen du fond d'oeil. Toujours comparatif pour les deux yeux, éventuellement précisé par la biomicroscopie fundique, il permet de distinguer entre atrophie optique primitive et secondaire et, souvent, d'en affirmer la cause ou, au moins, d'en orienter les recherches.

Classiquement, dans l'atrophie optique primitive la papille est décolorée, pâle, blanche comme craie ou grisâtre, avec parfois un aspect de moelle de jonc, surtout au fond de l'excavation physiologique, qui correspond à la lame criblée. Ses bords sont nets, elle n'est pas surélevée et les vaisseaux centraux, à son voisinage, sont normaux.

Elle peut être totale ou partielle, le plus souvent alors temporaire.

L'atrophie optique secondaire se traduit, elle aussi, par une décoloration de la papille mais les bords sont peu nets ou flous. On note parfois des altérations des vaisseaux ou une atrophie choroïdienne péripapillaire avec des dépôts pigmentaires. Des aspects particuliers pourront quelquefois évoquer une atrophie postœdémateuse, postnévritique ou secondaire à un glaucome.

II - DIAGNOSTIC

Ces deux descriptions rapides pourraient laisser croire que la distinction entre l'une et l'autre est immédiate.

Il n'en est rien et les choses se compliquent encore par l'existence d'aspects trompeurs. Aspect physiologique de la papille normalement plus pâle dans le secteur temporal, retard de myélinisation du nerf optique chez le nourrisson au pronostic tout différent, décoloration de la papille et moindre netteté de ses contours habituelles chez le sujet myope, excès de myélinisation congénital du nerf optique, pour n'en citer que quelques uns, constituent autant de pièges pour l'ophtalmologiste dont on attend si facilement un diagnostic de certitude qui précise même, si possible, l'origine de l'affection.

III - ETIOLOGIE

Ici, surgit une dernière difficulté, celle de l'étiologie. Tant de causes sont possibles : traumatismes, tumeurs, infections, inflammations, intoxications, glaucome, angiopathies, affections démyélinisantes du système nerveux, atrophies optiques congénitales, affections héréditaires et bien d'autres encore, connues ou non.

LES ATROPHIES OPTIQUES HEREDITAIRES

Affections démyélinisantes du système nerveux, atrophies optiques congénitales, affections héréditaires, ces trois grands groupes ont entre eux des frontières assez floues et peuvent facilement s'imbriquer. C'est ainsi par exemple que l'on connaît l'association possible d'une atrophie optique dans l'ostéopétrose, anomalie squelettique héréditaire, ou dans l'hérédo-ataxie cérébelleuse de Pierre-Marie, affection neurologique du groupe des hérédo-dégénération spinocérébelleuses.

C'est d'ailleurs à l'une de ces formes héréditaires d'atrophie optique que nous allons nous intéresser.

Avec FRANCOIS (18), 1976, on peut actuellement distinguer six formes connues d'atrophies optiques héréditaires apparemment primitives : l'atrophie optique autosomale récessive, l'atrophie optique autosomale dominante,

l'atrophie optique liée au sexe, le syndrome optico-oto-diabétique, la névrite optique de Leber et la maladie de Behr.

Pour mieux situer entre elles ces différentes formes, il n'est pas inutile de donner ici quelques rapides précisions sur chacune.

I - L'ATROPHIE OPTIQUE AUTOSOMALE RECESSIVE

L'atrophie optique, congénitale ou infantile, à hérédité autosomale récessive est rare, précoce et grave.

Elle existe à la naissance ou apparaît avant l'âge de 3 ans, exceptionnellement plus tard.

Elle est bilatérale et totale, avec une papille blanche souvent un peu excavée.

La vision est toujours mauvaise, parfois même complètement absente.

Le champ visuel rétréci s'associe à une dyschromatopsie qui peut aller jusqu'à l'achromatopsie incomplète.

Le nystagmus est généralement présent.

L'électrorétinogramme est normal, parfois supranormal.

Les signes généraux et les signes neurologiques n'y sont qu'exceptionnellement rencontrés.

L'état oculaire ne s'aggrave ni ne s'améliore et reste donc immuable tout au cours de l'évolution.

II - L'ATROPHIE OPTIQUE AUTOSOMALE DOMINANTE

L'atrophie optique juvénile à hérédité autosomale dominante est beaucoup plus fréquente et bénigne que la forme récessive.

Le début se situe souvent à l'âge scolaire, parfois plus tôt vers l'âge de 2 ou 3 ans, ou plus tard au cours de la deuxième décennie ou même au début de l'âge adulte.

L'atrophie optique bilatérale est rarement totale et la pâleur de la papille plus marquée dans le secteur temporal.

L'acuité visuelle est très variable, à peine touchée dans certains cas, n'atteignant même pas 1/10 ailleurs.

En général, le champ visuel périphérique reste normal mais on retient un scotome central, paracentral ou caecocentral, et une dyschromato-

psie d'axe bleu-jaune (tritanopie).

L'électrorétinogramme est normal.

On ne trouve pas de nystagmus ni de troubles neurologiques ou généraux associés.

L'évolution, stationnaire ou lentement progressive, ne conduit jamais à la cécité.

III - L'ATROPHIE OPTIQUE LIEE AU SEXE.

L'atrophie optique à transmission liée au sexe est exceptionnelle.

A l'atrophie optique s'associent une chorioretinite, une cataracte ou une atrophie du globe oculaire.

Les papilles, pâles, sont de plus souvent excavées.

L'acuité visuelle se situe entre 1/60 et 4/10.

Le champ visuel est normal mais il existe un scotome central ou paracentral.

La vision des couleurs est déficiente, mais sans axe spécifique.

L'électrorétinogramme reste normal, parfois subnormal chez les sujets âgés.

Enfin, on peut y observer quelquefois des anomalies neurologiques : exagération des réflexes rotuliens, abolition des achilléens, signe de Babinski ou déficit mental.

IV - LE SYNDROME OPTICO-OTO-DIABETIQUE

Dans le syndrome optico-oto-diabétique, l'atrophie optique bilatérale de type primitif survient entre 2 et 24 ans, le plus souvent vers l'âge de 15 ans.

La vision, très mauvaise, est de l'ordre de 1/300 à 1/100.

Un diabète sucré apparaît entre 2 et 18 ans, en règle vers l'âge de 10 ans et donc avant l'installation de l'atrophie optique.

S'y ajoutent encore un diabète insipide et une surdité neurogénique.

On peut également observer d'assez nombreuses anomalies associées : hydronéphrose, malformations du tractus urinaire, spina bifida, hyperalaninurie, dysfonction autonome et troubles neurologiques.

Heureusement, cette forme est rare.

V - LA NEVRITE OPTIQUE DE LEBER.

La maladie de Leber ou névrite optique juvénile de Leber est de loin la forme la plus fréquente et aussi la plus connue des atrophies optiques héréditaires.

LEBER (26) en publia la première description en 1871.

Dans 85 % des cas, cette affection atteint des hommes, après la puberté, entre 20 et 30 ans. Chez les femmes, touchées seulement dans 15 % des cas, le début se situe le plus souvent entre 10 et 40 ans. Dans les deux sexes, la maladie ne s'observe jamais avant 5 ans, ni après 65 ans.

Il s'agit en fait d'une névrite rétrobulbaire, à début aigu et brusque, le plus souvent bilatéral d'emblée, avec exceptionnellement un intervalle libre de 1 à 6 mois entre les atteintes de chaque oeil.

La vision centrale s'effondre en quelques heures ou quelques jours.

Il s'installe une atrophie optique, surtout temporale, à bords nets, qui est définitive.

L'acuité visuelle atteint au mieux 1/10.

Le champ visuel périphérique est intact ou légèrement et concentriquement rétréci, mais il existe un scotome caecocentral.

Généralement, l'état visuel n'évolue pas. Assez rarement, on assiste à une récupération progressive mais incomplète de la vision centrale, avec persistance, le plus souvent d'un scotome péricentral annulaire. Plus rarement encore, on peut observer une nouvelle poussée ou une aggravation de la maladie.

Habituellement, il n'existe pas de troubles généraux ni neurologiques. Cependant on a pu décrire quelquefois une surdité ou une surdi-mutité, une épilepsie, des troubles pyramidaux ou des troubles psychiques associés.

La transmission héréditaire de la maladie de Leber n'est pas complètement élucidée. Il existe indiscutablement une transmission récessive liée au sexe, remarquée par LEBER (26) lui-même, mais on connaît aussi une hérédité autosomale dominante.

Certains auteurs admettent cette dernière mais lui attachent une différence d'expressivité selon le sexe. D'autres pensent que l'hérédité cytoplasmique représente l'explication la plus satisfaisante du mode d'hérédité. WALLACE (35) imagine même la possibilité d'une transmission verticale de la mère à l'enfant, au cours de la grossesse, d'un virus lent neurotrope dont l'expression serait contrôlée par la résistance génétiquement déterminée de l'enfant. Aucune de ces hypothèses, pour l'instant, ne peut à elle seule, rendre compte de l'hérédité dans la maladie de Leber.

VI. - LA MALADIE DE BEHR

La sixième et dernière forme connue est précisément la maladie de Behr ou atrophie optique infantile hérédo-familiale compliquée.

BEHR (5) observa à la Clinique Ophtalmologique de Kiel six cas d'atrophie optique compliquée de troubles neurologiques, et, le premier, en publia la description en 1909.

L'affection débute dans la première enfance, le plus souvent avant l'âge de 10 ans.

L'atrophie optique bilatérale est généralement temporale, rarement totale.

Le champ visuel, en règle normal, peut quelquefois se trouver légèrement rétréci.

Un scotome peut également s'observer.

Les troubles neurologiques associent, de façon variable, un syndrome pyramidal traduit essentiellement par une exagération des réflexes ostéo-tendineux avec parfois un signe de Babinski et par une hypertonie musculaire avec démarche spastique, une perturbation discrète de la coordination avec légère ataxie, un nystagmus, une déformation des pieds du type pied creux de Friedreich et une débilité mentale souvent légère, parfois très importante.

Behr y ajoutait encore une énurésie qui, en fait, ne semble pas appartenir au tableau.

Les deux sexes sont également atteints, généralement selon une transmission récessive simple, parfois en dominance régulière.

Le plus souvent la maladie se stabilise après quelques années.

LES DEUX PREMIERES OBSERVATIONS LYONNAISES DE MALADIE DE BEHR

Cette dernière forme d'atrophie optique héréditaire nous a plus particulièrement retenu.

Nous avons eu, en effet, la chance peu ordinaire de pouvoir étudier les deux premières observations lyonnaises de la maladie de Behr touchant un couple de germains.

A cette occasion, il nous a paru indispensable d'approcher la littérature, encore très réduite sur cette affection, pour mieux lui comparer les deux observations qui nous ont été confiées.

Cette étude reproduit la même démarche.

Dans notre revue de la littérature, nous nous efforcerons de rapporter l'essentiel depuis la description princeps de Behr, en 1909, jusqu'à 1978.

A la suite et de façon détaillée, nous présenterons les deux observations lyonnaises.

Ainsi, nous aurons pu rassembler les éléments d'une discussion.

Nous essaierons enfin de dégager une conclusion avant d'indiquer nos références bibliographiques.

R E V U E D E L A L I T T E R A T U R E

Depuis la description initiale par BEHR (5), en 1909, de l'atrophie optique infantile compliquée hérédo-familiale, la littérature est demeurée assez réduite sur cette affection, puisque nos recherches ne nous ont permis de dénombrer, jusqu'en 1978, que quatre vingt deux cas, plus ou moins sûrs, publiés sous les dénominations de "maladie de Behr" ou de "syndrome de Behr".

Les différentes publications sont surtout rédigées en langues allemande (vingt trois cas) et française (cinquante et un cas). A l'inverse, seulement quatre cas sont rapportés en anglais et quatre autres en polonais.

Les cas publiés en allemand se répartissent ainsi :

BEHR (5), 1909, 6 cas,
 BACH (3), 1912, 4 cas,
 TAKASHIMA (30), 1913, 6 cas,
 WAARDENBURG (33), 1932, 3 cas,
 HERMANN et FREUDENTHAL (20), 1933, 1 cas,
 KREUZEDER (24), 1938, 2 cas, et
 KAYZER (23), 1955, 1 cas.

Les cinquante et un cas rapportés en français le furent par

IMAMURA et ICHIKAWA (22), 1919, 2 cas,
 FRANCESCHETTI et BAMATTER (15), 1940, 1 cas,
 ANDRE VAN LEEUWEN et VAN BOGAERT (1), 1942, 4 cas,
 FRANCESCHETTI (13), 1944, 2 cas nouveaux,
 BAMATTER (4), 1954, 2 cas,
 SALEEBY (28), 1960, 13 cas nouveaux
 CAMPAGNIE (10), 1962, 1 cas,

FRANCESCHETTI (14), 1966, 12 cas nouveaux,
 HERMANS et SZLIWOWSKI (21), 1966, 13 cas, et
 FRANCOIS (17), 1966, 1 cas.

Curieusement, les auteurs anglo-saxons ne semblent pas s'intéresser à ce sujet et les quatre cas publiés en anglais sont ceux de
 CORDES (12), 1952, 2 cas, et
 LANDRIGAN, BERENBERG et BRESNAN (25), 1973, 2 cas.

Enfin, BUKSOWICZ (8) rapporte quatre observations lui aussi, dans un article de 1965, écrit en polonais.

Ce nombre réduit d'observations publiées jusqu'en 1978 ne donne vraisemblablement pas une idée juste de la réalité, et ceci pour plusieurs raisons.

Certaines observations s'éloignent suffisamment de la maladie de Behr, soit dès la description initiale, soit au cours de l'évolution, quand celle-ci a pu être suivie, pour conduire à d'autres diagnostics et devraient donc théoriquement ne plus être retenues dans nos quatre vingt deux cas annoncés.

Il nous a semblé, d'autre part, que la maladie de Behr reste encore mal connue et ne suscite que peu de recherches. On est en droit d'imaginer que bon nombre de cas, dans ces conditions, puissent facilement ne pas être reconnus et encore moins étudiés ou publiés.

L'absence pour le moment d'une définition nosologique précise et la variabilité de l'expression clinique de la maladie de Behr permettent, tout à la fois, et d'en affirmer trop facilement le diagnostic et, à l'inverse, de ne pas le retenir devant un cas qui ne serait pas rigoureusement superposable à la forme typique.

Beaucoup de points donc restent à découvrir et une conception exacte et précise de la maladie de Behr demeure encore très difficile à établir. Notre travail ne saurait d'ailleurs en avoir la prétention. Tout au plus, dans ce chapitre, tenterons-nous de rassembler les résultats de nos recherches sur la littérature dans un but de rétrospective et d'actualité, en

reprenant dans l'ordre chronologique les différentes publications que nous avons pu réunir sur ce sujet.

BEHR (5), le premier, publie en 1909, la description originale d'une affection particulière qu'il a observée six fois. Ces six premiers cas ne concernent que des garçons, dont deux frères.

Le début de la maladie se situait entre 1 et 8 ans.

Au chapitre des troubles ophtalmologiques, l'acuité visuelle est de 0,1 - 0,2 chez trois de ces garçons, 0,2 - 0,3 chez un quatrième et, des deux autres, on sait seulement que la baisse de l'acuité visuelle est très marquée.

Quatre fois, on a pu observer une atrophie temporale du nerf optique. Une seule fois, cette atrophie était totale. Enfin, chez un seul de ces garçons, l'examen du fond d'oeil conclut à une névrite optique bilatérale avec des papilles roses.

Un nystagmus fut noté deux fois.

Quant au champ visuel, normal chez quatre garçons, il n'était que légèrement rétréci chez les deux autres.

Enfin, dans cinq cas, on a retrouvé un scotome central.

La recherche des troubles neurologiques associés permit de retenir dans tous les cas une exagération des réflexes ostéo-tendineux ainsi qu'une énurésie. Dans quatre cas, il existait un signe de Babinski, au moins à l'un ou l'autre pied, ainsi qu'un signe de Romberg alors que dans les deux autres cas on ne retrouvait aucun de ces deux signes. La démarche hésitante pour trois d'entre eux, était franchement ataxique chez les trois autres.

Un seul garçon présentait un pied creux.

L'intelligence fut considérée normale chez deux enfants et diminuée, mais sans autre précision, chez les quatre autres.

Enfin, l'enquête généalogique excluait un apparentement dans cinq cas. Pour l'autre cas, celui-ci est également peu probable ; il s'agissait d'un enfant naturel.

BACH (3), en 1912, fait état de quatre cas, trois garçons et une fille, appartenant sans doute à la même famille, qui présentaient une atrophie du nerf optique associée à une hypertonie musculaire, à une exagération des réflexes ostéo-tendineux et à une idiotie.

Contrairement à ce que l'auteur prévoyait, ces quatre cas n'ont, semble-t-il, jamais été publiés et cela est dommage car nous manquons de

précisions sur ces observations.

Ajoutons cependant ici un point de détail touchant au nombre de cas mentionnés par cet auteur. Pour STÄHLIN (29) en effet, BACH (3) aurait fait état de quatre garçons et d'une fille. De fait, il n'est bien question que de trois garçons et une fille. Ici se trouve l'explication de la différence d'une unité sur le total des cas publiés retrouvée dans plusieurs articles ultérieurs.

Un an plus tard, en 1913, TAKASHIMA (30) publie six cas, trois garçons et trois filles. Il s'agit d'un couple de germains et de quatre cas isolés dont la soeur des cas 2 et 3 de BEHR (5).

Dans l'étude des antécédents héréditaires, on ne retrouve jamais d'apparentement. Un cas était né de mère psychopathe, le père d'un autre était seulement très nerveux, enfin un garçon était illégitime.

Le début de la maladie se situait selon les cas entre 1 et 14 ans.

L'acuité visuelle mesurée à 0,4 dans deux cas, à 0,8 - 0,9 dans deux autres, était inconnue dans les deux cas restants.

Chez chacun de ces six cas, on a trouvé une atrophie temporaire du nerf optique.

Dans trois cas, il existait un nystagmus.

Le champ visuel, rétréci dans deux cas, était normal dans trois autres et non connu pour le dernier.

Un cas présentait un scotome paracentral pour les couleurs, quatre étaient indemnes de tout scotome, mais rien n'est connu sur ce point pour le sixième.

Enfin pour en terminer avec les signes ophtalmologiques signalons que, par deux fois, l'auteur a noté une légère anisocorie (cas 2 et 3).

Du point de vue neurologique, les six cas présentaient des réflexes ostéo-tendineux vifs.

Le signe de Babinski est retrouvé dans deux cas et absent chez les quatre autres.

Associé à une démarche ataxique, le signe de Romberg est présent chez quatre enfants.

Aucune déformation des pieds n'est jamais notée.

En revanche, cinq enfants sont énurétiques.

Enfin, l'intelligence, inférieure à la normale chez quatre, est normale chez les deux autres.

En 1919, IMAMURA et ICHIKAWA (22) publient deux cas touchant un frère et une soeur dont les ascendants n'étaient pas apparentés.

L'atrophie optique débute brusquement à 18 ans pour le jeune homme et à 24 ans chez sa soeur.

L'acuité visuelle chez le frère est de l'ordre de 1/100 à 1/50 et chez la soeur de 1/50 à 2/50.

Le jeune homme seul présente de plus un nystagmus.

A l'examen du fond d'oeil, on note chez l'un et l'autre une atrophie optique totale.

Le champ visuel périphérique, rétréci chez l'un, est normal chez l'autre, mais un scotome central existait chez les deux.

Les signes neurologiques sont pauvres. Chez le frère même, l'examen n'en a retenu aucun et l'intelligence était normale.

Chez la soeur, la symptomatologie se limitait à un signe de Romberg plus ou moins normal, à une maladresse pour les mouvements fins et à un tremblement intentionnel. L'intelligence, enfin, chez elle était réduite.

Le début juvénile et brutal, l'atrophie optique totale, l'absence chez le frère et la discrétion chez la soeur des troubles neurologiques amèneraient plutôt à envisager une dégénérescence axiale du type Leber.

En 1932, WAARDENBURG (33) examina trois enfants, deux frères et une soeur. Leur ascendance ne comportait pas d'apparentement.

Les deux frères avaient dû être placés dans un établissement spécialisé pour aveugles, leur soeur cadette présentait une fixation excentrique.

Tous trois étaient frappés, de plus, d'une ataxie marquée et de légères anomalies crâniennes.

En 1963, WAARDENBURG qui a pu les réexaminer, rapporte avec FRANCESCHETTI et KLEIN (34) la suite de leurs observations.

Ils ont maintenant plus de 35 ans.

Rien dans leur état ne s'est modifié.

Leur intelligence est normale et, on l'apprend alors, leur autonomie satisfaisante puisqu'ils travaillent sur leurs fauteuils roulants qu'ils conduisent eux-mêmes.

L'évolution de ces trois observations les éloigne nettement de la maladie de Behr et FRANCESCHETTI (14), en 1966, leur préférerait le cadre des paralysies cérébrales infantiles spastiques.

HERMANN et FREUDENTHAL (20) publient, en 1933, l'observation d'une fillette de 10 ans, née de parents cousins germains. C'est le seul cas d'apparemment affirmé de la littérature. En outre, une tante paternelle était décédée à l'âge de 12 ans, paralytique et sourde-muette.

La vision centrale de cette enfant était subnormale avec une acuité visuelle pour l'oeil droit de 0,6 - 0,7, corrigée à 1 et de 0,8 - 0,9 pour l'oeil gauche.

L'examen du fond d'oeil montrait une atrophie temporale bilatérale du nerf optique.

Le champ visuel périphérique était rétréci et il existait un scotome central.

En outre, cette fillette présentait un nystagmus rotatoire et une discrète déformation pupillaire.

Du point de vue neurologique, des troubles pyramidaux avec signe de Babinski à droite et des troubles cérébelleux complétaient le tableau.

En 1938, KREUZEDER (24) étudia les cas de deux soeurs jumelles monozygotes. Leurs père et mère n'étaient pas apparentés.

Ces deux soeurs jumelles ont 9 ans quand débute l'affection.

L'acuité visuelle est de 0,1 - 0,2 chez l'une, mais seulement de 1/200 chez l'autre.

A l'examen du fond d'oeil, toutes deux présentent une

atrophie totale post-névritique du nerf optique et quelques foyers chorio-rétiniens dégénératifs.

Chez l'une comme chez l'autre, le champ visuel périphérique paraît rétréci.

De plus, dans les deux cas, on retient un scotome central.

Sur le plan neurologique, une seule présentait un signe de Babinski à droite, une légère exagération des réflexes rotulien et achilléen droits et un pied creux du type Friedreich.

Toutes deux avaient une démarche ataxique.

Leur intelligence, enfin, était normale.

Seule particularité dans les antécédents héréditaires de ces deux jumelles, leur mère avait été énurétique jusqu'à l'âge de 6 ans, mais que peut-on réellement en conclure ?

1940. FRANCESCHETTI et BAMATTER (15) rapportèrent l'observation d'une fillette de 8 ans.

Le père présentait une légère oxycéphalie, la mère une asymétrie faciale et des mains et des pieds de type arachnodactylique mais il n'y avait pas entre eux d'apparentement.

Le début de l'affection remontait à l'âge de 5 ans.

L'acuité visuelle était de 2/40, à droite comme à gauche.

Les mouvements oculaires étaient normaux.

A l'examen du fond d'oeil, on observait une atrophie temporale de nerf optique.

Le champ visuel périphérique était normal mais il existait un scotome central.

Au chapitre des troubles neurologiques, on retenait une hyperréflexivité ostéo-tendineuse, un signe de Babinski, une démarche hésitante et un signe de Romberg.

En outre, des déformations des pieds du type Friedreich avaient été remarquées dès l'âge de 4 ans.

Enfin, on notait alors un retard mental d'environ 2 ou 3 ans.

Par chance, le cas de cette fillette a pu être suivi et,

en 1960, SALEEBY (28) en détaille l'évolution intéressante au cas 16. Pour en conserver l'unité, nous présentons ici la suite de cette observation.

A 13 ans, l'enfant avait été revu et le diagnostic de syndrome de Behr confirmé.

A 26 ans, les données des examens se sont quelque peu modifiées.

L'acuité visuelle a baissé à 1/50, des deux côtés.

Les mouvements oculaires et les réactions pupillaires sont toujours normaux.

A l'inverse, à l'examen du fond d'oeil, l'atrophie optique est maintenant totale des deux côtés.

Le champ visuel périphérique s'est légèrement rétréci et le scotome central est évident.

Il n'y a pas de nystagmus, mais une légère exophorie pour toutes les distances.

A l'anomaloscope électrique, on retient une achromatopsie et à l'électrorétinogramme, on note une onde b totale normale des deux côtés.

A l'examen neurologique, les réflexes ostéo-tendineux sont maintenant fortement exagérés et les zones réflexogènes se sont étendues.

Le signe de Babinski est toujours obtenu.

L'ataxie est alors prononcée, la démarche incertaine, difficile.

Le signe de Romberg est également retrouvé.

En outre, on remarque à ce moment une atrophie des muscles interosseux métacarpiens et de ceux de l'éminence thénar ainsi qu'un léger tremblement.

Dès lors, la symptomatologie générale est celle d'un syndrome de Pierre-Marie et ce cas a conduit à parler de syndrome de Behr extensif.

ANDRE VAN LEEUWEN et VAN BOGAERT (1) publient, en 1942, quatre cas touchant deux garçons et deux filles, frères et soeurs.

L'acuité visuelle, chez tous, ne dépassent pas 2/50.

Tous présentaient, à l'examen du fond d'oeil, une atrophie temporale du nerf optique.

Les champs visuels périphériques ne sont que très peu

rétrécis chez les uns et les autres, mais pour trois d'entre eux, il existe un scotome central.

Chez les quatre, on remarque une fixation excentrique et un léger strabisme divergent.

L'examen neurologique retient, chez tous, une hyperréflexie tendineuse, et chez trois, l'existence d'un signe de Babinski.

En outre, deux d'entre eux, présentent une parésie faciale de type central.

Trois ont une démarche ataxique ou hésitante.

Deux fois, on a pu remarquer la déformation en pied creux de Friedreich.

Un retard de la marche avait été noté chez deux et un retard de la parole chez un seul, cependant, les quatre frères et soeurs étaient d'intelligence normale.

L'ainé, devenu presque aveugle, meurt à l'âge de 11 ans d'une hémorragie cérébrale dont la cause n'a pu être précisée.

VAN BOGAERT et ANDRE VAN LEEUWEN (32) en rapportèrent, en 1942, la première étude, unique à ce jour, d'anatomie pathologique que nous reprendrons au chapitre de la discussion.

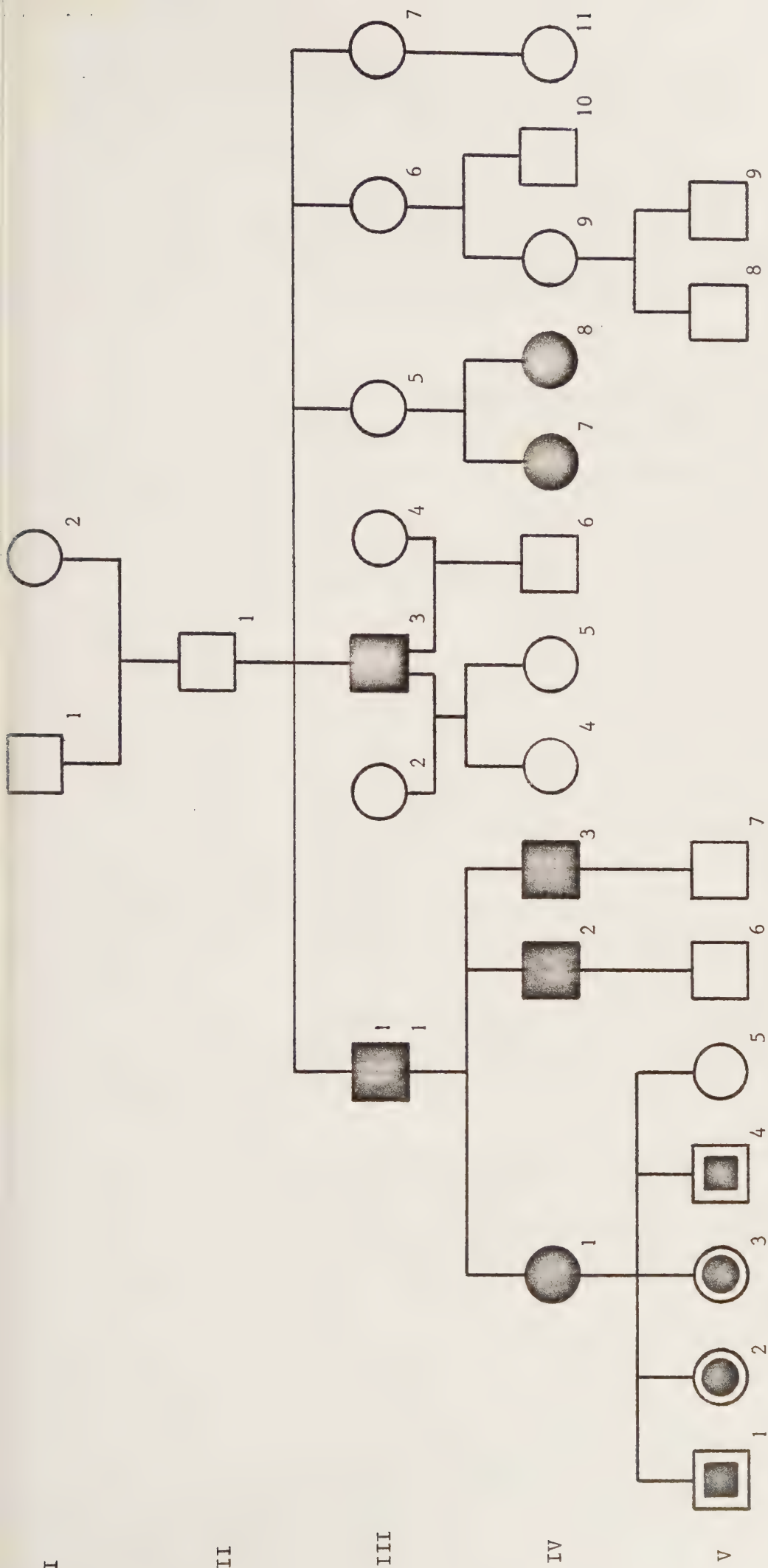
Ces quatre cas de maladie de Behr demeurent encore intéressants par l'étude de la transmission héréditaire. Ces quatre frères et soeurs appartiennent à la troisième génération d'une famille dans laquelle on dénombre aux deux précédentes générations sept cas d'atrophie totale du nerf optique à manifestation tardive, du type maladie de Leber.

Chez la mère (IV, 1) en effet, l'atrophie optique est survenue à 31 ans. Chez le grand père maternel (III, 1), à l'atrophie optique s'associait déjà une aréflexie achilléenne et médio-plantaire.

L'existence de troubles neurologiques associés dans la maladie de Leber est bien connue, mais demeure d'une très grande rareté, selon STÄHLIN (29), ce que confirme également ASSEMAN (2) dans sa thèse en 1958.

Enfin, autre particularité, les deux oncles maternels (IV, 2 et 3) sont également atteints de maladie de Leber, et, pour eux, il s'agit bien d'une transmission en dominance et non d'une transmission liée au sexe.

L'existence de sept cas de maladie de Leber dans les deux premières générations et l'apparition à la troisième de quatre cas de maladie



Atrophie optique du type Leber

Atrophie optique compliquée de Behr

! Aréflexie achilléenne et médio-plantaire

de Behr peuvent être retenues comme illustration des phénomènes d'anticipation et d'aggravation souvent notés dans les hérédodégénérescences du système nerveux.

La transmission dominante à travers ces trois générations et l'existence chez le grand père maternel de signes neurologiques discrets peuvent tout aussi bien conduire à interpréter ces cas de maladie de Leber comme des formes abortives et tardives de maladie de Behr.

En 1944, FRANCESCHETTI (13) publie trois cas de maladie de Behr. En réalité, seuls les cas 2 et 3 sont nouveaux, puisque le cas 1 n'est autre que celui de la fillette examinée antérieurement par FRANCESCHETTI et BAMATTER (15) en 1940.

Dans ces deux nouveaux cas, il s'agit de deux fillettes âgées de 8 et 9 ans.

Le début de l'affection survient respectivement à l'âge de 4 et 3 ans.

Chez l'une et l'autre, l'acuité visuelle est d'environ 0,3. L'atrophie temporale du nerf optique est nette chez la première seulement (cas 2) ; chez la seconde (cas 3), l'atrophie de la papille n'est pas caractéristique.

Le champ visuel, rétréci chez la première, est normal chez la seconde.

Celle-ci présente, en outre, un léger ptosis, un épicanthus, un strabisme convergent, un nystagmus rotatoire, une anisocorie avec hétérochromie et, enfin, une aréflexie pupillaire totale.

L'examen neurologique retrouve chez elles l'hyperréflexivité tendineuse, le signe de Babinski et une démarche hésitante.

Du point de vue de l'intelligence, la première est normale, la seconde, au contraire, présente une débilité mentale prononcée.

Enfin, ni pour l'une ni pour l'autre, on ne retrouve d'apparentement dans l'ascendance.

SALEEBY (28) reprendra ces deux observations en 1960. Les cas 2 et 3 de FRANCESCHETTI (13), 1944, correspondent respectivement aux cas 1 et 15 de SALEEBY (28).

Pour cet auteur, seul le premier (cas 1) est un syndrome de Behr typique alors que le second (cas 15) est atypique en raison de l'absence d'atrophie caractéristique du nerf optique et d'un certain nombre d'anomalies oculaires associées.

Dans une étude des atrophies optiques survenant dans l'enfance et l'adolescence, CORDES (12), en 1952, mentionne deux cas de syndrome de Behr typique. Dans une communication personnelle à SALEEBY (28), en 1959, il lui en précise les éléments suivants.

Les deux cas concernaient des garçons.

Du premier, on ne sait malheureusement que très peu de choses. Il avait été vu, pour la dernière fois, à l'âge de 10 ans.

En revanche, on connaît beaucoup mieux le second.

Il s'agit donc d'un garçon, jumeau, né à terme, de père et mère non apparentés.

Le développement est normal malgré l'apparition dès les premiers jours de la vie d'un strabisme convergent et l'existence de crises convulsives itératives survenant à raison d'une fois par mois environ.

A l'âge de 4 1/2 ans, il est hospitalisé pour son strabisme.

On découvre alors une vision très faible, avec forte myopie, des opacités cristalliniennes, à l'examen du fond d'oeil une atrophie papillaire et une région maculaire chagrinée, et enfin, un nystagmus de l'oeil gauche.

L'électroencéphalogramme est en faveur d'une légère atrophie cérébrale.

Quant au bilan biologique, et en particulier sérologique, il revient normal.

Les crises convulsives se répétèrent jusqu'à l'institution par un "Indian Doctor" d'une thérapeutique intestinale antiparasitaire.

Vingt et un ans plus tard, les données de l'examen ophtalmologique restèrent les mêmes : vision inchangée, image d'atrophie des papilles conservées.

En 1954, BAMATTER (4) rapporte deux intéressantes observations d'atrophie optique associée à une oligophrénie dans un cas et à une hydrocéphalie dans l'autre, touchant deux soeurs issues d'une famille tarée de ptosis bilatéral congénital et de blépharophimosis atteignant, en dominance

régulière, neuf membres sur quatre générations successives.

SALEEBY (28) peut poursuivre l'étude de ces deux observations qu'il présente dans sa thèse aux cas 7 et 19.

La première est classée dans le groupe des syndromes de Behr typiques, encore que, du point de vue neurologique, s'il existe bien un signe de Babinski et un signe de Romberg, les réflexes ostéo-tendineux, au lieu de vifs ou exagérés, sont plutôt diminués.

En outre, on retrouve, chez elle, le ptosis familial.

Quant au psychisme, normal, l'auteur retient cependant dans ce seul cas 7 "un négativisme assez prononcé rendant les examens très difficiles".

La seconde présente effectivement une atrophie totale, bilatérale de la papille, une aréflexie pupillaire à la lumière, un nystagmus amblyopique, un strabisme divergent et le ptosis familial.

Les réflexes rotuliens sont très vifs ; à l'inverse, les achilléens ne peuvent être obtenus. Il existe une spasticité des membres inférieurs et un signe de Babinski bilatéral.

Surtout s'y ajoutent encore une hydrocéphalie, un palais plat avec fissure partielle, une gueule de loup incomplète, un thorax en carène, une cyphoscoliose et des pieds bots varus.

Faut-il vraiment le préciser, cette enfant est de plus frappée d'arriération mentale prononcée.

Pour SALEEBY (28), il s'agit là d'un syndrome de Behr extensif qu'il ne lui a même paru légitime de retenir comme tel qu'en raison du lien familial avec le cas typique de la soeur.

KAYZER (23), en 1955, rapporte un cas de maladie de Behr. Celui-ci concerne un garçon, frère de la fillette cas 2 de FRANCESCHETTI (13), 1944.

A l'âge de 3 ans, en 1944 précisément, cet enfant était normal.

En 1955, à l'âge de 10 ans, son acuité visuelle n'est plus que de 0,1 - 0,2 à l'oeil droit et de 0,4 - 0,5 à l'oeil gauche.

A l'examen ophtalmoscopique, on découvre une atrophie totale du nerf optique.

Le champ visuel périphérique est normal.

On ne trouve pas de scotome central.

Enfin, il existait un strabisme convergent qui fut corrigé à l'âge de 6 ans.

A l'examen neurologique, les réflexes ostéo-tendineux sont exagérés, surtout les réflexes rotulien et achilléen gauches, mais il n'y a pas de signe de Babinski.

La démarche est normale et l'épreuve de Romberg ne provoque que de fortes oscillations mais pas de chute.

Il existe une déformation en pied creux de Friedreich, et, ce garçon est resté énurétique jusqu'à l'âge de 7 ans.

En 1959, il est, lui aussi, revu par SALEEBY (28) qui en poursuit l'observation dans son cas 2.

Le jeune homme a alors 18 ans.

La vision est restée stationnaire, ainsi que le reste de l'examen.

Pour l'auteur, il s'agit, ici, d'un cas tout à fait typique de maladie de Behr.

Chaque fois que cela s'est rencontré, pour conserver l'unité des observations, nous avons déjà été amené, à plusieurs reprises, à citer le nom de SALEEBY.

A notre connaissance, c'est, sans aucun doute, à cet auteur que revient le plus important travail réalisé à ce jour sur la maladie de Behr.

Elève du Professeur FRANCESCHETTI de la Clinique Universitaire d'Ophtalmologie de Genève, il choisit de s'intéresser tout particulièrement à ce type d'atrophie optique infantile compliquée de troubles neurologiques et lui consacra sa thèse, soutenue à Genève, en 1960.

Dans celle-ci, il étudie dix-neuf cas, huit garçons et onze filles dont quatre couples de germains. Treize cas nouveaux, sept garçons et six filles, y sont rapportés, et parmi ceux-ci, deux couples de germains.

Dans sa revue de la littérature, il dénombrait alors trente et un cas (dix-huit garçons et treize filles). Il y faudrait en fait rajouter les trois cas (deux garçons et une fille), frères et soeur, de WAARDENBURG (33), 1932, et les deux cas (deux soeurs) de BAMATTER (4), 1954, ces deux derniers étant d'ailleurs repris par SALEEBY (28) lui-même aux cas 7 et 19 dont

nous venons de parler un peu plus haut.

Il existait donc, en 1960, trente six cas, vingt garçons et seize filles, publiés comme maladie de Behr. La différence de répartition entre les sexes n'était pas significative.

Le nombre élevé, exceptionnel dans la littérature pour cette affection, de dix-neuf cas rassemblés par SALEEBY (28) amena cet auteur à établir une classification originale en quatre groupes typique, abortif, atypique et extensif.

Nous n'avons rencontré qu'une seule fois, au cours de nos recherches, une telle classification et c'est la raison pour laquelle il nous semble intéressant, et légitime, de lui accorder ici un assez long développement, d'autant que ce travail est le seul à pouvoir faire état d'un délai d'observation, lui aussi tout à fait exceptionnel, puisqu'il peut atteindre vingt deux ans.

1°) Syndrome de Behr typique

L'atrophie temporale bilatérale du nerf optique et les troubles neurologiques caractéristiques apparaissent dans l'enfance.

SALEEBY (28) en présente treize cas, sept garçons (cas 2, 4, 6, 9, 10, 11 et 12) et six filles (cas 1, 3, 5, 7, 8 et 13).

Parmi ceux-ci, trois cas ont déjà été publiés. Ce sont la fillette, cas 2 de FRANCESCHETTI (13), 1944, et son frère présenté par KAYSER (23), en 1955, qui deviennent respectivement les cas 1 et 2 de SALEEBY (28) et la fillette, premier cas de BAMATTER (4), 1954, dont l'observation est reprise et poursuivie par SALEEBY (28) au cas 7.

Au chapitre des troubles ophtalmologiques, l'atrophie optique est toujours temporale et bilatérale. En général, elle est survenue avant l'âge scolaire.

La baisse de la vision centrale est très variable. Le plus souvent, l'acuité visuelle est comprise entre 0,05 et 0,3. Dans deux cas (cas 3 et 4), chez la soeur et le frère, elle est même supérieure à la normale (1,5) ou excellente. Enfin, du point de vue de son évolution, elle demeure stable ou s'améliore ; une seule fois (cas 8), une détérioration tardive fut observée.

Le champ visuel périphérique reste en règle normal ou légèrement rétréci. Pour le seul cas 5, il fut trouvé très rétréci.

Le scotome central n'existe que dans deux observations, les

cas 12 et 13.

Behr (5), en 1909, l'avait noté cinq fois parmi ses six cas mais déjà TAKASHIMA (30), en 1913, sur six cas également, provenant pourtant de la même Clinique Ophtalmologique de Kiel, n'avait pu affirmer qu'une seule fois un scotome paracentral pour les couleurs.

Le sens chromatique, malgré la faiblesse de la vision, est le plus souvent normal puisqu'une dyschromatopsie, totale ou légère, n'a pu être réellement affirmée que dans deux observations (cas 9 et 11).

Le nystagmus, rencontré sept fois (cas 3, 4, 5, 7, 9, 10 et 11), ne dépendrait pas, pour l'auteur, de la mauvaise vision puisqu'il est trouvé justement chez les deux sujets (cas 3 et 4) qui ont une acuité visuelle excellente.

Les pupilles sont toujours égales et leurs réactions normales dans tous les cas.

Un strabisme, convergent ou divergent, existe dans un peu plus de la moitié des observations (cas 2, 3, 5, 7, 8, 9, 10 et 13).

Enfin, et surtout, l'électrorétinogramme qui a pu être réalisé dans onze cas, a toujours été normal.

En ce qui concerne les troubles neurologiques, la vivacité ou l'exagération des réflexes ostéo-tendineux sont la règle puisqu'elles sont retrouvées onze fois sur treize. Dans les deux autres cas seulement (cas 8 et 11), et malgré l'existence d'un signe de Babinski et d'un signe de Romberg, les réflexes étaient temporairement absents ou faibles.

Le signe de Babinski n'est retenu que dans trois observations (cas 7, 8, et 11).

La démarche est alourdie, hésitante ou maladroite, voire franchement ataxique chez sept malades (cas 3, 4, 5, 6, 7, 8 et 9).

Le signe de Romberg est net dans les cas 8 et 11, mais seulement limite, oscillant ou ébauché dans les cas 2, 7 et 12.

L'élargissement du polygone de sustentation, la dysmétrie et l'adiadococinésie sont évidents dans les cas 6, 8, 9 et 11.

L'énurésie que BEHR (5) avait retrouvée de façon constante chez chacun de ses six cas est en fait exceptionnelle dans la série de SALEEBY (28), le cas 2 n'en fut atteint que jusqu'à l'âge de 7 ans.

A l'inverse, la déformation en pied creux du type Friedreich est retrouvée dans un peu plus d'un cas sur deux (cas 1, 2, 3, 7, 8, 9, 11 et 12).

Sur le plan de l'intelligence, l'auteur a noté dix fois (cas 2 et 11) un retard du développement psychique très variable, de léger à prononcé. Deux fois seulement (cas 8 et 9), le quotient intellectuel a pu être

déterminé à 70 et 77. Dans les cas 2, 3 et 7, le retard psychique noté au début s'est même corrigé au cours de l'évolution, au moins partiellement.

L'électroencéphalogramme, pratiqué à sept reprises, fut normal dans trois cas (cas 3, 6 et 8), discrètement anormal dans le cas 5 et diversement perturbé dans les cas 9, 10 et 11.

La pneumoencéphalographie, réalisée quatre fois (cas 3, 5, 8 et 9), n'a fourni que des images normales ou au moins non pathologiques.

Parmi les troubles associés, les cas 7 et 12 présentaient, en outre, un ptosis bilatéral discret, les cas 8 et 11 une hypoacousie, les cas 5 et 9 une épilepsie légère et le cas 8 enfin, une syndactylie bilatérale des deuxième et troisième orteils.

Du point de vue héréditaire, les recherches généalogiques n'ont jamais retrouvé aucun apparentement dans les familles de ces treize cas typiques. Toutefois, les parents du cas 6 étaient du même village et portaient le même nom.

Trois fois, l'affection touchait un couple de germains (cas 1 et 2, 3 et 4, 8 et 9). De plus, le cas 7 avait une soeur (cas 19) elle-même atteinte d'un syndrome de Behr extensif.

Quant à la répartition entre les sexes, elle est équilibrée entre sept garçons et six filles. On ne peut donc pas parler de prédisposition pour l'un ou l'autre sexe.

Ainsi, c'est essentiellement sur l'association d'une atrophie optique, temporale, bilatérale, apparue dans l'enfance, avec électrorétinogramme normal et d'une hyperréflexivité ostéo-tendineuse que SALEEBY (28) a regroupé ces treize cas de syndrome de Behr typique.

Il les sépare donc nettement des six observations suivantes qu'il distingue en syndromes de Behr abortif, atypique et extensif que nous envisageons maintenant.

2°) Syndrome de Behr abortif

L'atrophie optique typique est associée à une symptomatologie neurologique réduite et discrète.

SALEEBY (28) en présente une seule observation, au cas 14.

Il s'agit d'une fillette de 12 ans, dont les ascendants n'étaient pas apparentés.

L'acuité visuelle, chez elle, est de 4/50 à droite et de 0,2 à gauche.

L'atrophie optique temporale est typique.

Le reste de l'examen ophtalmologique (champ visuel, sens chromatique, réactions pupillaires, mouvements oculaires) ne retient aucune anomalie et l'électrorétinogramme est, lui-aussi, normal.

L'originalité de ce cas tient à la discrétion des troubles neurologiques puisqu'on ne retrouve aucun signe de la série pyramidale, et, en particulier, pas d'hyperréflexie tendineuse.

Il n'y a pas non plus d'ataxie ni de signe de Romberg.

Le tracé électroencéphalographique est seulement modérément désorganisé et le léger retard mental du début s'est comblé avec le temps:

L'atrophie optique typique, privée de la symptomatologie neurologique habituellement associée, permet, fort justement, de parler dans ce cas de syndrome de Behr abortif.

3°) Syndrome de Behr atypique

Ici, à l'inverse du cas précédent, les troubles neurologiques sont caractéristiques et c'est l'aspect du fond d'oeil qui ne l'est pas.

SALEEBY (28) en rapporte également une unique observation (cas 15), qui concerne la fillette, cas 3 de FRANCESCHETTI (13) 1944, revue après un délai unique de vingt-deux ans.

L'acuité visuelle s'est régulièrement améliorée à chaque examen, mesurée à 0,3 en 1944, 0,5 en 1948 et 0,8 en 1959.

La symptomatologie oculaire est assez chargée puisqu'il faut retenir un léger rétrécissement du champ visuel périphérique, mais sans scotome central, un strabisme divergent, un sens chromatique normal à gauche, mais mauvais à droite, une hétérochromie avec anisocorie et surtout une aréflexie pupillaire totale, un épicanthus, et un nystagmus. L'électrorétinogramme est seulement subnormal.

Enfin, à l'examen du fond d'oeil, on ne peut observer que des papilles à bords flous, mais pas d'aspect net d'atrophie optique.

Les troubles neurologiques se limitent à l'existence de réflexes ostéo-tendineux vifs et symétriques, mais sans signe de Babinski, et à une démarche hésitante, peu élégante, mais sans signe de Romberg.

Le retard psychique, net au début, se compensera avec le temps.

L'électroencéphalogramme est normal.

Enfin, paradoxalement, s'il existe bien une déformation des pieds, ce n'est pas dans le sens du pied creux mais dans celui du pied plat.

Pour ce cas également, l'enquête héréditaire n'a découvert aucun apparemment dans les familles du couple parental.

C'est, en définitive, l'absence de l'atrophie caractéristique du nerf optique qui amène l'auteur à isoler ce cas comme syndrome de Behr atypique.

4°) Syndrome de Behr extensif

L'association à l'atrophie optique infantile de troubles neurologiques très importants ne permet plus de considérer qu'il s'agit ici d'une simple maladie de Behr.

SALEEBY (28) rassemble sous cette dénomination quatre observations, les cas 16, 17, 18 et 19.

Nous avons déjà rapporté l'essentiel sur les cas 16 et 19 à propos respectivement de la fillette de FRANCESCHETTI et BAMATTER (15), 1940, et de celle, cas 2, de BAMATTER (4), 1954.

Rappelons en les seuls points suivants.

La première (cas 16) qui présentait en 1940 (15) un syndrome de Behr typique, confirmé d'ailleurs en 1944 (13), est bien atteinte, en 1960, d'une hérédo-ataxie cérébelleuse de Pierre-Marie et l'atrophie optique, initialement limitée au secteur temporal de la papille, est maintenant totale, bilatérale.

La seconde (cas 19), si lourdement touchée (atrophie optique totale bilatérale également, hydrocéphalie et malformations multiples, arriération mentale très importante) n'aurait même pas été retenue avec les autres observations de syndrome de Behr extensif si sa soeur cadette (cas 7) n'avait précisément figuré dans le groupe des syndromes de Behr typiques.

Les cas 17 et 18 concernent un garçon et une fillette âgés de 12 et 3 ans.

Chez eux, les signes oculaires ne se distinguent pas de

ceux habituellement rencontrés dans la maladie de Behr : atrophie optique temporale bilatérale, strabisme (divergent), nystagmus, et l'électrorétinogramme est normal.

Le garçon (cas 17) est atteint d'hémiplégie droite, avec atrophie musculaire et spasticité très importante de tout l'hémicorps droit, et d'un léger retard mental. Il s'agit dans cette observation d'une hémiplégie cérébrale infantile spastique qui dépasse le cadre de la maladie de Behr.

La fillette (cas 18) présente une raideur des extrémités supérieures et surtout inférieures, avec hyperréflexie tendineuse, et un retard du développement psychomoteur. L'auteur, faute de pouvoir en juger l'évolution, range cette observation dans le groupe des paraplégies cérébrales infantiles spastiques.

Le très important travail de SALEEBY (28), demeuré unique jusqu'à ce jour, établit, clairement, l'existence dans la maladie de Behr, de formes extensives par leurs aspects neurologiques et malformatifs et, à l'opposé, de formes abortives où manque la symptomatologie neurologique si précieuse au diagnostic.

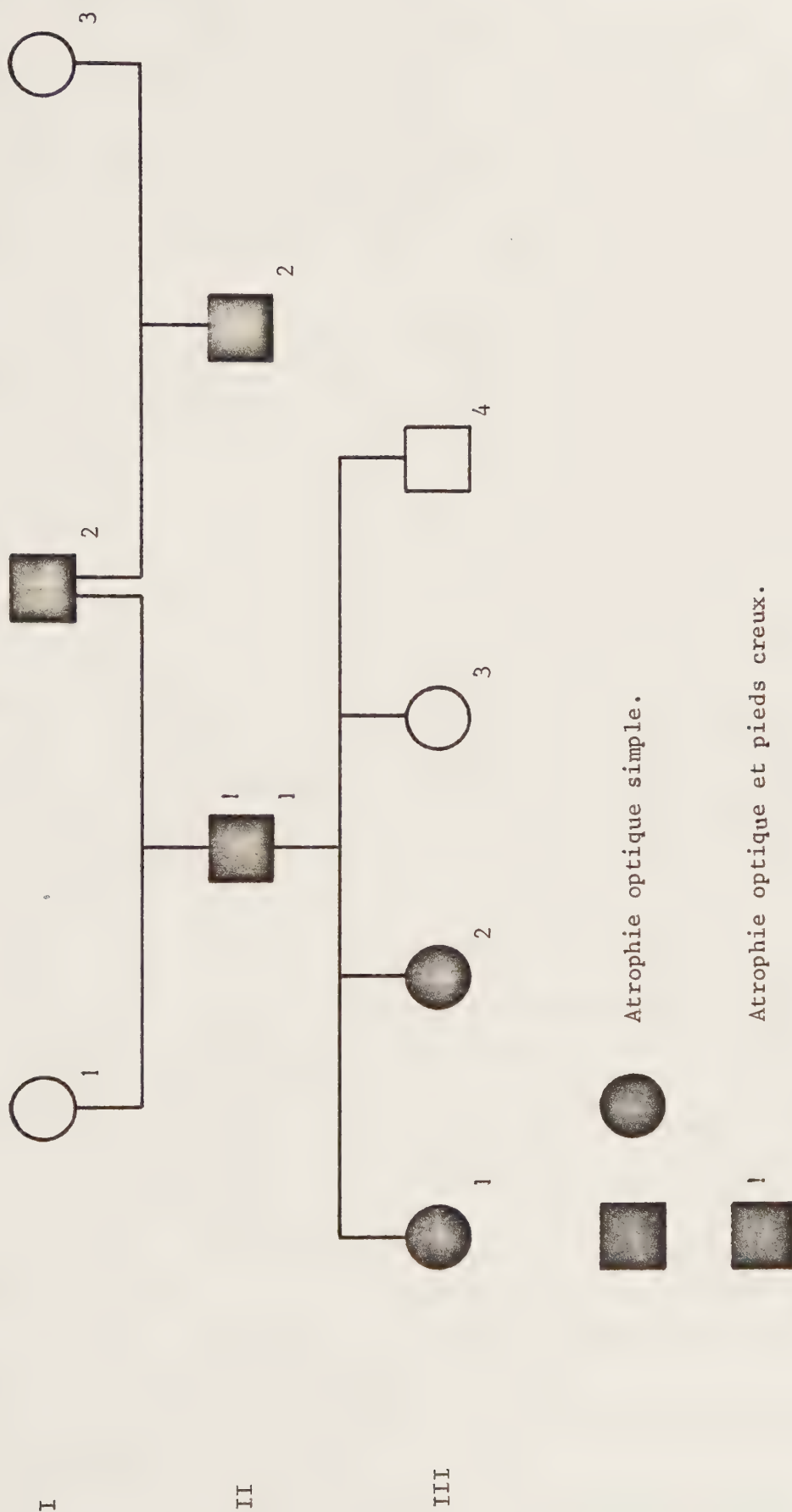
Cette thèse aurait dû porter un éclairage décisif sur la littérature, tant celle qui l'a précédée que celle qui l'a suivie. Il ne nous a pas semblé, au cours de nos recherches, que cela ait toujours été le cas.

En ce qui concerne les deux observations lyonnaises présentées plus loin, nous tenons à dire dès maintenant que la lecture de cette étude nous a personnellement beaucoup aidé à les mieux comprendre.

CAMPAGNIE (10), en 1962, dans sa thèse sur l'atrophie optique héréditaire à transmission dominante, discute un cas original.

Il s'agit d'un homme (II, 1), fils et demi-frère d'hommes atteints (I, 2 et II, 2) d'atrophie optique simple, et père de quatre enfants (trois filles et un garçon) parmi lesquels les deux filles aînées seules (III, 1 et 2) sont également atteintes d'atrophie optique simple.

Lui-même (II, 1), en plus de l'atrophie optique, présente des pieds creux du type Friedreich, mais, chez lui, cette déformation constitue à elle seule toute la symptomatologie neurologique.



D'après CAMPAGNE P. (10), 1962.

Syndrome de Behr abortif ou forme fruste de maladie de Friedreich associée à une atrophie optique?

Pour CONTAMIN et SABOURAUD (11), les formes frustes de maladie de Friedreich sont fréquentes, limitées le plus souvent à la déformation des pieds, et l'atrophie optique, plus rarement que dans l'hérédo-ataxie cérébelleuse de Pierre-Marie, peut s'observer dans la maladie de Friedreich, habituellement de façon tardive. CAMPAGNIE (10) pose donc la question sans pouvoir y répondre.

Nous voici précisément, de par la discrétion des troubles neurologiques, face à la difficulté d'affirmer le diagnostic de syndrome de Behr abortif, ce que SALEEBY (28) venait tout récemment de faire ressortir.

En 1965, BUKSOWICZ (8) publie quatre observations de syndrome de Behr.

Il s'agit de quatre garçons, dont deux frères (cas 1 et 2), âgés de 8 à 15 ans.

Leurs parents, tous sains, ne sont jamais apparentés.

Aucun antécédent gravidique, obstétrical ni néo-natal n'est retenu, sauf, peut-être, pour le cas 4 qui était de faible poids à la naissance.

Les trois premiers cas sont typiques.

L'acuité visuelle y est comprise entre 0,1 et 0,4.

A l'examen ophtalmoscopique, on observe l'aspect net d'atrophie optique primitive.

Une seule fois (cas 3), il a été possible d'affirmer un léger rétrécissement du champ visuel avec, d'ailleurs, un scotome central bilatéral pour le rouge.

Les réflexes ostéo-tendineux sont toujours très vifs, deux fois (cas 1 et 2) accompagnés d'un signe de Babinski.

La démarche est hésitante, incertaine ou chancelante et le signe de Romberg retrouvé chez tous.

De même, le pied creux, qui accompagne, dans les cas 1 et 3, une syndactylie des orteils.

Le retard mental varie de la débilité légère à l'arriération mentale prononcée.

Une seule fois (cas 3), il existait une hyperprotéino-rachie modérée à 0,66 g/l. Le liquide céphalorachidien ne présentait par

ailleurs pas d'autres anomalies.

La pneumoencéphalographie mit en évidence une hydrocéphalie minime dans le premier cas et une dilatation symétrique des ventricules et des espaces sous arachnoïdiens dans le troisième.

Enfin, dans cette dernière observation, les résultats de l'électromyographie étaient en faveur de lésions de type central.

Le quatrième cas s'écarte des précédents par une histoire et un tableau clinique plus lourds qui peuvent faire parler de syndrome de Behr extensif.

La baisse de la vision débute, brutalement en quelques heures, la première fois à l'âge de 7 ans.

Elle régresse en quelques mois pour se reproduire de la même façon à l'âge de 13 ans. L'enfant est hospitalisé.

On découvre alors une baisse considérable (non chiffrée) de l'acuité visuelle, une atrophie optique primitive et un nystagmus associés à une hyperréflexivité tendineuse et à un discret syndrome cérébelleux qui font poser le diagnostic de syndrome de Behr.

Récupération incomplète, quand une troisième poussée évolutive survient un an plus tard.

L'examen ophtalmologique apporte alors les renseignements suivants.

L'acuité visuelle est mesurée à 0,4 à droite, et à 0,3 à gauche.

L'ophtalmoscopie confirme l'atrophie optique primitive bilatérale.

L'examen du champ visuel remarque un rétrécissement concentrique bilatéral avec scotome central à l'oeil gauche seulement.

On retrouve le nystagmus.

Il existe enfin une anisocorie et une diminution des réflexes pupillaires d'accommodation à la lumière et à la distance.

L'examen neurologique est malheureusement lui aussi chargé.

Aux membres supérieurs, l'amyotrophie touche les muscles distaux. Les réflexes tendineux sont très vifs, surtout du côté droit.

Aux membres inférieurs, il existe également une amyotrophie des cuisses et des jambes, une exagération très nette des réflexes rotuliens, un signe de Babinski bilatéral, et une diminution de la sensibilité profonde.

Les troubles de l'équilibre avec démarche tabéto-ataxique

et signe de Romberg, s'accompagnent d'une façon myopathique de se lever et de se mouvoir.

L'énurésie, chez ce garçon, s'était prolongée jusqu'à l'âge de 10 ans.

Le retard discret du développement psychomoteur des premières années a maintenant fait place à une débilité mentale marquée.

Autres anomalies morphologiques associées : crâne et thorax asymétriques, prognathisme et syndactylie des orteils.

Il a été possible, dans cette observation, de pousser plus loin les investigations.

Les examens du liquide céphalorachidien n'ont montré qu'une hyperprotéïnorachie, isolée, à 0,49 g/l.

L'électromyographie a mis en évidence l'association de signes myopathiques et d'atteinte du neurone sensitif périphérique.

L'étude de l'excitabilité neuro-musculaire au niveau des membres inférieurs a révélé des altérations d'ordre qualitatif et quantitatif dans les muscles distaux et d'ordre quantitatif seulement dans les muscles proximaux.

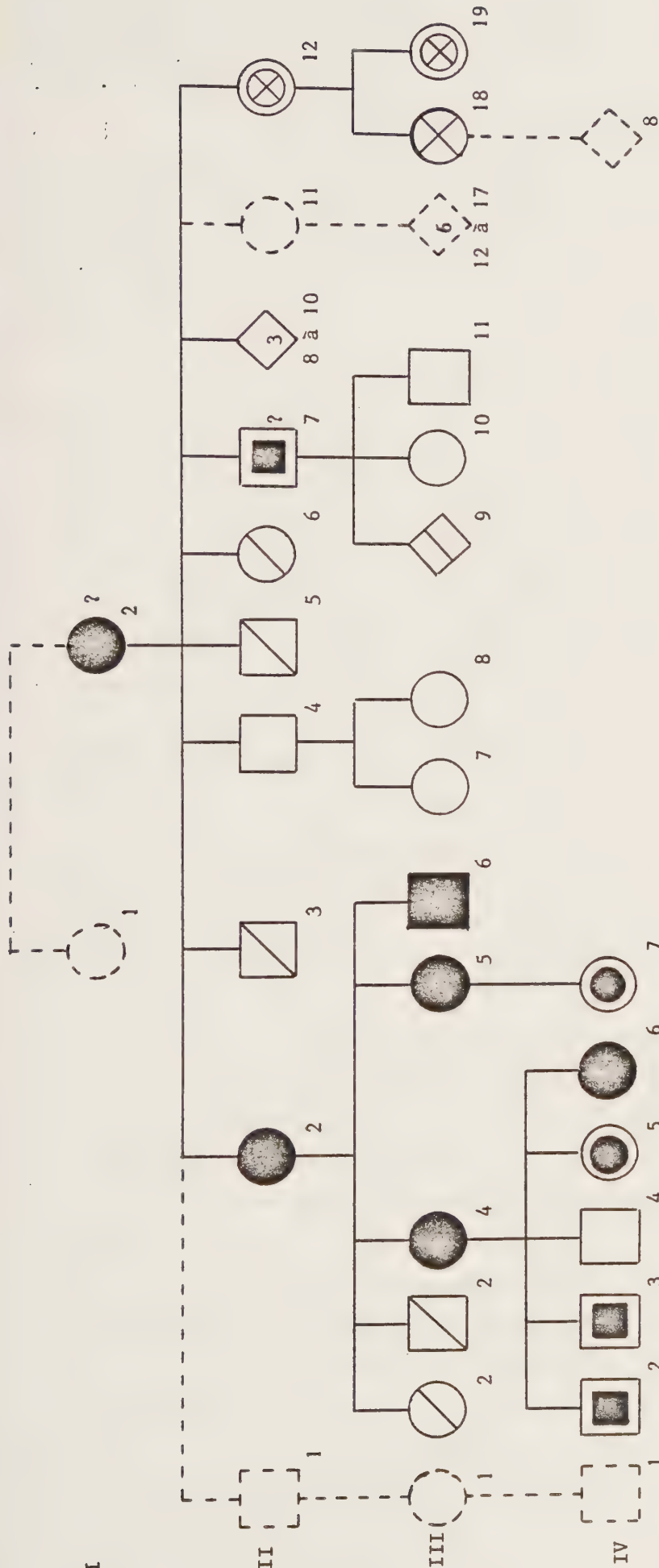
La biopsie musculaire n'a remarqué que des modifications, de caractère dystrophique, minimes sur les fragments du muscle fessier, un peu plus marquées cependant sur ceux du quadriceps.

C'est la première apparition dans la littérature d'examens spécialisés, électriques et histopathologiques.

En 1966, FRANCESCHETTI (14) fait mention seulement de douze nouveaux cas (huit garçons et quatre filles) observés entre 1960 et 1966, c'est à dire depuis la thèse de SALEEBY (28).

On n'en sait rien de plus car l'auteur, faute d'une évolution suffisamment longue pour confirmer solidement le diagnostic, n'en rapporte pas les observations. Il renonce d'ailleurs à en tenir compte dans ses considérations.

La même année, HERMANS et SZLIWOWSKI (21) publient trois observations de maladie de Behr et un arbre généalogique, encore incomplètement étudié, mais qui n'en comporte déjà pas moins de treize cas (quatre hommes et neuf femmes), en transmission non récessive sur quatre générations successives.



- Tableau ophtalmologique du syndrome de Behr.
- Tableau neurologique du syndrome de Behr.
- Tableau complet du syndrome de Behr.
- Débilité mentale.
- Individu mort en bas âge.
- Non encore étudié.
- Sexe inconnu.
- Probabilité.

Les auteurs distinguent trois sortes de tableaux de syndrome de Behr selon qu'il s'agit de manifestations ophtalmologiques ou neurologiques, isolées ou associées.

Ainsi on dénombre dans cette famille six cas (cinq femmes et un homme), dont un probable, de tableau ophtalmologique du syndrome de Behr, deux tableaux (deux femmes) neurologiques avec débilité mentale associée et seulement cinq cas (trois hommes et deux femmes), dont un probable, de syndrome de Behr complet.

Les trois observations rapportées sont celles d'une mère et de ses deux fils aînés.

La mère (III, 4) présente un tableau ophtalmologique.

L'acuité visuelle ne dépasse pas 0,5 et 0,6.

L'ophtalmoscopie trouve à droite une papille pâle, cernée d'un petit croissant d'atrophie choroïdienne et à gauche, une papille très pâle au bord temporal pigmenté.

L'examen périmétrique retient un rétrécissement concentrique du champ visuel, mais pas de scotome.

Il existe un léger nystagmus et la perception des couleurs est très altérée.

Seules manifestations neurologiques associées, une débilité mentale et une épilepsie apparue à l'âge de 17 ans, avec électroencéphalogramme caractéristique de grand mal.

Chez les deux fils aînés (IV, 2 et 3), le tableau est complet.

Les acuités visuelles varient entre 0,5 et 0,8.

Les examens du fond d'oeil montrent des papilles très pâles, à bords nets. Chez le second, l'aspect ophtalmoscopique est resté inchangé entre les âges de 4 et 9 ans.

Le nystagmus s'associe à un strabisme divergent chez les deux.

Sur le plan neurologique, on note des réflexes ostéo-tendineux vifs, mais sans signe de Babinski.

La sensibilité profonde et la coordination sont discrètement touchées.

Les électroencéphalogrammes sont dysrythmiques, un peu trop lents pour les âges, et montrent quelques pointes-ondes chez le second.

Le quotient intellectuel, mesuré au test de Terman et Merrill, est de 73 chez le premier et de 52 chez le second qui avait

présenté très tôt un net retard du développement psycho-moteur.

Les examens des caryotypes enfin sont normaux.

On ne peut s'empêcher de rapprocher cette publication de celle d'ANDRE VAN LEEUWEN et VAN BOGAERT (1), 1942.

FRANCOIS (17), en 1966 également, décrit un cas de syndrome de Behr.

Celui-ci concerne une fillette de 4 1/2 ans. La généalogie des parents est exempte d'apparentement, une soeur est normale, et il n'y a pas d'autres cas familiaux.

Cette fillette a toujours eu une mauvaise vision et le nystagmus avait été remarqué chez elle dès l'âge de 3 1/2 ans.

Quand l'auteur l'examine, la vision est réduite, aux deux yeux, à la perception des mouvements de la main.

L'ophtalmoscopie révèle une atrophie optique primitive bilatérale.

Le réflexe pupillaire photomoteur est faible.

Le nystagmus est toujours présent.

L'électrorétinogramme est normal.

L'examen neurologique retient la démarche ataxique évidente, mais les réflexes patellaires et achilléens sont absents.

Le développement psychomoteur est normal.

Les radiographies du crâne, l'électroencéphalogramme et même l'angiographie carotidienne apportent des résultats normaux.

Quant aux examens de laboratoire, la réaction de Bordet-Wassermann et l'hémagglutination pour les rickettsies reviennent négatives, le dye-test de Sabin et Feldman est positif à 1/256 et la réaction de fixation du complément pour la toxoplasmose positive à 1/8.

Cette observation, par l'abolition des réflexes tendineux rotuliens et achilléens, rappelle le cas 8 de SALEEBY (28).

Maladie de Friedreich ou syndrome de Behr ?

Il faudra observer l'évolution.

1973. LANDRIGAN, BERENBERG et BRESNAN (25) présentent deux observations de syndrome de Behr touchant deux soeurs, âgées de 16 et 8 1/2 ans.

Les parents et le frère sont sains. Tout au plus existe-t-il chez le père et le frère une vivacité, non pathologique, des réflexes rotuliens et achilléens.

Aucun apparemment entre les familles du père et de la mère, on ne connaît pas non plus de cas familiaux de cécité infantile ni de troubles neurologiques.

On ne peut retenir, pour chacune de ces deux soeurs, aucun antécédent gravidique, obstétrical ni néo-natal.

Seule particularité dans le second cas, l'existence d'infections urinaires à répétition avec urétérocèle, qui conduisirent à une héminephrectomie gauche à l'âge de 5 ans.

La baisse de la vision et le nystagmus furent remarqués à l'âge de 6 ans chez l'ainée, de 3 ans chez sa soeur.

Un an plus tard, chez la plus grande, on découvrait l'atrophie optique.

A 16 et 8 1/2 ans, quand les auteurs les examinent, leurs observations se ressemblent sur de très nombreux aspects.

L'acuité visuelle ne dépasse pas 20/600 aux deux yeux chez la première, 20/400 à droite chez la seconde, et se limite à gauche chez cette dernière à la perception de la lumière.

L'examen ophtalmoscopique trouve chez les deux des papilles pâles, blanches comme craie, et, chez l'ainée seulement, une absence des petits vaisseaux rétinien.

La campimétrie affirme chez l'une et l'autre un rétrécissement concentrique du champ visuel périphérique.

Dans le premier cas, il n'y a pas de scotome, et dans le second, il est impossible de le rechercher.

Les réactions pupillaires, étudiées chez la soeur aînée seulement, sont normales.

Le nystagmus enfin demeure chez les deux.

L'étude des paires crâniennes, menée seulement dans le premier cas, ne met pas en évidence d'anomalies, sauf, bien sûr, pour la deuxième paire.

Aux membres supérieurs, l'examen neurologique, à peu près normal chez l'ainée, trouve, chez la soeur, des réflexes tendineux vifs et un signe de Hoffman bilatéral.

Aux membres inférieurs, dans les deux observations, il existe une diminution de la force musculaire avec spasticité.

L'exagération des réflexes rotuliens contraste avec la diminution des achilléens.

Le signe de Babinski est bilatéral, chez l'une et l'autre.

L'étude des sensibilités aux membres inférieurs, effectuée seulement dans le premier cas, retient une diminution marquée de la sensibilité proprioceptive. En revanche, la sensibilité extéroceptive est normale ou légèrement diminuée.

On remarque dans le cas 1 une légère dysmétrie et un important tremblement à l'épreuve doigt-nez dans le cas 2.

On retient la démarche hésitante chez la première, ataxique chez la soeur.

Les deux présentent une déformation des pieds, pieds équins pour l'ainée, pieds creux pour la seconde.

Chez cette dernière, en outre, on mesure un déficit auditif léger, 5 % à droite et 10 % à gauche.

Aux tests psychométriques, la soeur ainée obtient un quotient intellectuel de 85 aux épreuves verbales, de 55 aux épreuves de performance et de 68 à l'échelle de Wechsler. La seconde paraît plus touchée puisqu'aux mêmes tests, elle n'atteint respectivement que 66, 58 et 59.

Dans ces deux observations, les recherches se sont aidées d'examens spécialisés biologiques, électriques et histopathologiques.

Les différentes analyses biologiques sur le sang, les urines ou le liquide céphalorachidien n'ont rien pu révéler. Bilans de routine d'abord (à l'exception de la cytobactériologie urinaire perturbée dans le cas 2) mais aussi lipidogrammes, immunoglobulines, amino-acidogrammes, céruléoplasmine, acide phytanique, enzymes (hypoxanthineguanine phosphoribosyl transférase, arylsulfatase), sérologie de la syphilis, tout est normal.

Les radiographies du crâne, du rachis, des trous optiques ne révèlent aucune anomalie. Seule, la soeur ainée a une subluxation de la hanche gauche. Les âges osseux sont normaux.

On ne peut affirmer que de discrètes perturbations à la lecture des électroencéphalogrammes et les gammaencéphalographies n'apportent rien de plus.

L'étude de la vitesse de conduction nerveuse se révèle normale aux membres supérieurs. En revanche, aux membres inférieurs, la conduction nerveuse, ralentie dans le cas 1, est pratiquement nulle dans le cas 2.

La biopsie musculaire du triceps sural retient des lésions de neuropathie motrice chronique avec dénervation et régénération axonale secondaire.

Enfin, la biopsie nerveuse montre une fibrose interstitielle, une diminution du nombre des fibres nerveuses de gros diamètre et l'absence de cellules inflammatoires.

Comme nous l'avons lu chez BUKSOWICZ (8), toutes ces investigations spécialisées n'ont pas encore permis de beaucoup progresser vers une meilleure connaissance de la maladie de Behr.

Disons tout de suite que dans les deux observations lyonnaises que nous allons détailler plus loin, nous nous heurterons aux mêmes limites.

Après la publication de LANDRIGAN, BERENBERG et BRESMAN (25) nos recherches bibliographiques menées jusqu'à 1978 ne nous ont pas fourni de relations plus récentes d'observations de maladie de Behr.

A l'inverse, il nous est apparu que la littérature offre une large place à d'autres atrophies optiques et, dans le groupe des atrophies optiques héréditaires, à la maladie de Leber qui reste, de loin, la plus connue.

L'intérêt pour la maladie de Behr est donc encore bien limité, en particulier chez les auteurs anglo-saxons, semble-t-il. Il suffit de songer en effet qu'il a été publié autant de cas en polonais qu'en anglais.

Nous tenterons d'en proposer une explication au chapitre de la discussion.

AUTEURS et REFERENCE	ANNEE	LANGUE	CAS ORIGINAUX				REMARQUES
			Nb	M	F	G	
BEHR (5)	1909	Allemand	6	6	-	2	
BACH (3)	1912	Allemand	4	3	1	-	même famille, sans doute.
TAKASHIMA (30)	1913	Allemand	6	3	3	2	
IMAMURA et ICHIKAWA (22)	1919	Français	2	1	1	2	maladie de Leber, probablement.
WAARDENBURG (33)	1932	Allemand	3	2	1	3	paralysies cérébrales infantiles spastiques.
HERMANN et FREUDENTHAL (20)	1933	Allemand	1	-	1	-	parents cousins germains.
KREUZEDER (24)	1938	Allemand	2	-	2	2	jumelles monozygotes.
FRANCESCHETTI et BAMATTER (15)	1940	Français	1	-	1	-	
ANDRE VAN LEEUWEN et VAN BOGAERT (1)	1942	Français	4	2	2	4	généalogie intéressante, étude anatomo-pathologique unique.
FRANCESCHETTI (13)	1944	Français	2	-	2	-	
CORDES (12)	1952	Anglais	2	2	-	-	
BAMATTER (4)	1954	Français	2	-	2	2	généalogie intéressante.
KAYSER (23)	1955	Allemand	1	1	-	-	
SALEEBY (28)	1960	Français	13	7	6	2-2	19 cas étudiés, classification originale.
CAMPAGNIE (10)	1962	Français	1	1	-	-	généalogie intéressante.
BUKSOWICZ (8)	1965	Polonais	4	4	-	2	
FRANCESCHETTI (14)	1966	Français	12	8	4	-	
HERMANS et SZLIWOWSKI (21)	1966	Français	13	4	9	3-3-4	généalogie intéressante de 13 cas plus ou moins typiques.
FRANCOIS (17)	1966	Français	1	-	1	-	
LANDRIGAN, BERENGERG et BRESNAN (25)	1973	Anglais	2	-	2	2	

TABEAU RECAPITULATIF DES CAS ORIGINAUX DE LA LITTERATURE

Nb : nombre

M : sexe masculin

F : sexe féminin

G : germains (frères et soeurs)

LES DEUX OBSERVATIONS LYONNAISES

Fin 1970, début 1971, deux jeunes enfants, appartenant à la même fratrie, sont examinés au Pavillon Jean Dechaume.

La soeur, Laurence CLA..., est âgée de 4 ans et 3 mois, son frère, Patrick, de 27 mois.

PREMIERE OBSERVATION : Laurence.

Une consultation et, éventuellement, une prise en observation avaient été demandées pour Laurence car ses parents s'inquiétaient de troubles de la marche, aggravés dans les derniers mois, et du retard du développement psycho-moteur dont le début remontait en fait à la première année.

Laurence entre pour la première fois dans le service, le 16 Décembre 1970.

LES ANTECEDENTS

I - LES ANTECEDENTS HEREDITAIRES

Ils méritent d'être approfondis. Identiques pour Laurence et Patrick, nous ne les reprendrons donc pas dans la seconde observation.

A - Le père (II, 4)

Agé de 24 ans, il est le troisième enfant d'une fratrie de quatre.

Ses parents, cultivateurs, sont en bonne santé. De même, ses deux soeurs et son frère, qui n'a marché qu'à 22 mois sans que ce retard n'ait entraîné de suites. Ses six neveux et nièces sont tous parfaitement sains.

A l'âge de 9 1/2 ans, on l'opéra d'un torticolis congénital gauche. Plus tard, au service national, il sera réformé, sans qu'on en connaisse la raison précise.

D'intelligence moyenne (il n'a pas obtenu son certificat d'études primaires), il est ouvrier papetier.

B - La mère (II, 5)

Agée de 23 ans, dernière d'une fratrie de six, elle est issue d'un milieu familial très désorganisé et carencé. Sur l'intervention d'une assistante sociale, on avait dû retirer aux parents la garde de leurs six enfants qui avaient été placés dans diverses familles nourricières.

Son père, ouvrier agricole, mourut à l'âge de 51 ans, d'une cirrhose éthylique très vraisemblablement. Depuis, sa mère est soignée en neuro-psychiatrie. En revanche, ses cinq frères et soeurs et ses dix-neuf neveux et nièces sont tous en excellente santé.

A l'âge de 6 ans, elle fut soignée pour une tuberculose pulmonaire : une année en sanatorium suivie d'une année en préventorium.

A sa sortie, elle est prise en charge dans un pensionnat de religieuses jusqu'à l'âge de 14 ans, où elle obtient son certificat d'études primaires. Recueillie alors par sa soeur aînée, elle entre au lycée mais échouera au certificat d'aptitude professionnelle de bonnetterie.

Malgré cette assez longue scolarisation, elle semble cependant d'une intelligence plutôt faible. Elle n'exerce aucune profession.

Enfin, l'enquête généalogique ne retient aucun apparemment entre les deux familles du père et de la mère et ne retrouve que le retard de la marche du frère du père et quelques strabismes épars mais sans troubles de la vision.

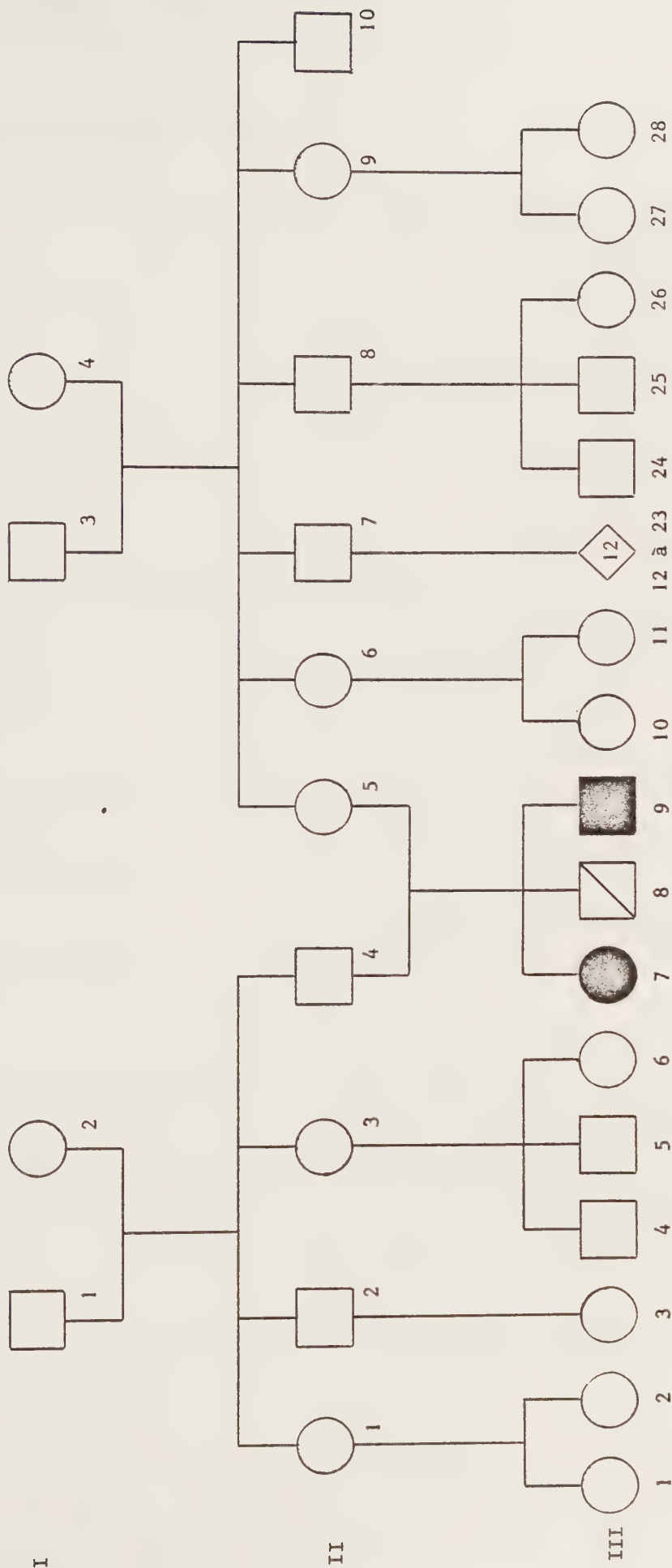
II - LES ANTECEDENTS COLLATERAUX

Laurence (III, 7), née le 22 Septembre 1966, est l'aînée de trois enfants.

Son frère cadet, Bruno (III, 8), né le 14 Septembre 1967, décèdera à l'âge de 14 mois, d'une cardiopathie congénitale.

Patrick (III, 9), le dernier de la fratrie, né le 15 Septembre 1968, présente des troubles analogues à ceux de sa soeur et son observa-

ARBRE GENEALOGIQUE DE LAURENCE ET PATRICK



Décédé à 14 mois d'une cardiopathie congénitale.

tion sera présentée plus loin.

III - LES ANTECEDENTS PERSONNELS

A - Antécédents gravidiques, obstétricaux et néonataux

L'interrogatoire ne retrouve aucun antécédent personnel gravidique, obstétrical ni néonatal.

La grossesse s'était déroulée normalement, sans incident.

L'accouchement avait eu lieu à huit jours du terme, sans difficultés. Cri immédiat, pas de souffrance néonatale, pas de réanimation, poids de naissance à la limite inférieure de la normale avec 2.850 grammes.

B - Le développement psycho-moteur

A l'inverse, les étapes du développement sont très ralenties.

Laurence ne contrôle le maintien de sa tête qu'à 5 mois et la station assise qu'à 9 mois seulement.

A 18 mois, elle se tient debout, les pieds bien à plat.

A 19 mois, Laurence fait ses premiers pas, et encore, avec appui.

Vers 2 1/2 ans, et pendant six mois, elle aurait marché seule, mais en digitigrade.

La compréhension des ordres simples et la propreté de jour apparaissent également vers 2 1/2 ans - 3 ans.

C - Première manifestation pathologique

Racontée par les parents, elle survient à l'âge de 18 - 20 mois : Laurence s'est brusquement réveillée en pleine nuit et s'est mise à crier et à pleurer ; ceci s'est prolongé jusqu'au lendemain midi.

Depuis, les parents remarquèrent de très nombreux cauchemars.

C'est à cette même époque qu'il observèrent la déformation des pieds de leur fille.

Vers l'âge de 2 ans, Laurence se met à présenter des crises quotidiennes de colère diurne, avec cris et pleurs, sans cause déclenchante, qui s'espacent progressivement, et, au réveil, des tremblements à type de clonies qui évoluent spontanément vers la résolution en cinq à dix minutes.

D - Premier bilan hospitalier

Laurence est hospitalisée pour la première fois en Juin 1969. Elle est alors âgée de 2 ans et 9 mois.

L'examen clinique retient un faciès un peu particulier, mais sans aspect dysmorphique caractéristique, un retard psychique encore relativement modéré et surtout un très important retard de la marche.

Tous les examens biologiques, radiologiques et ophtalmologique étaient alors normaux : bilan phospho-calciq, uricémie, enzymes musculaires normaux, uricosurie, chromatographie des acides aminés urinaires normales, réaction de Brandt et recherche de la phénylcétonurie négatives, cuti-réaction tuberculinique négative, radiographies du thorax et du crâne normales, âge osseux en avance et même examen du fond d'oeil normal.

Un second examen du fond d'oeil sera pratiqué cinq mois plus tard, en Novembre 1969, dans le même centre hospitalier et ne retiendra pas d'autres anomalies qu'un strabisme et une légère myopie.

On s'en tient alors à ces constatations. Laurence est rendue à ses parents sans aucun traitement et reste ainsi jusqu'en Décembre 1970 où elle est hospitalisée au Pavillon Jean Dechaume. Elle y fera cinq séjours.

LES CINQ SEJOURS AU PAVILLON JEAN DECHAUME

I - PREMIER SEJOUR

Laurence est maintenant âgée de 4 ans et 3 mois. Elle pèse 14 Kg et mesure 102 cm, ce qui est normal pour l'âge.

A - L'examen clinique

Il est particulièrement instructif.

Il retient le faciès dysmorphique, non typique, avec microcéphalie (périmètre crânien à 49,5 cm correspondant à un âge de 2 1/2 ans), face aplatie, implantation basse des cheveux, hypertélorisme, microphthalmie bilatérale et strabisme convergent de l'oeil droit.

Les examens cardiovasculaire, pulmonaire, abdominal et urogénital sont normaux.

A l'examen buccopharyngé, denture et dentition sont satis-

faisantes et l'on retient une très importante hypertrophie amygdalienne.

Du point de vue neurologique, musculaire et ostéo-articulaire, les membres supérieurs sont intacts. A l'inverse, aux membres inférieurs on note une paraparésie spastique avec hypertonie des adducteurs, exagération des réflexes ostéo-tendineux et signe de Babinski bilatéral. Il existe, de plus, une rétraction des tendons d'Achille et un pied varus équin bilatéral. Ainsi s'expliquent l'absence de marche autonome et la marche en digitigrade sur le bord externe du pied. On remarque en outre une incoordination oculaire par absence de fixation.

Quant à l'arriération, elle est impressionnante. Ni propreté de nuit, ni langage acquis : Laurence ne dit que trois ou quatre mots et communique par gestes avec sa mère. L'enfant est de plus inéduquée, mais la carence du milieu familial n'explique peut-être pas tout.

A ceci il faut ajouter les crises de colère diurne et les tremblements du réveil signalés par les parents, ce qui pose le problème d'une éventuelle comitialité.

Ainsi, au terme de cet examen, Laurence se présente essentiellement avec une paraparésie et une arriération, mais le nystagmus et la déformation des pieds font déjà évoquer une possible hérédodégénérescence spinocérébelleuse.

Dès lors, il fallait préciser l'étiologie par des recherches biologiques, radiologiques, ophtalmologiques et génétiques, mesurer l'arriération et tenter de résoudre, sinon d'améliorer, le problème orthopédique.

B - Les examens paracliniques

Le bilan biologique est dans son ensemble tout à fait normal.

Parmi les examens de sang, numération-formule, lipidogramme, bilan phospho-calcique, uricémie, chromatographie des acides aminés, arylsulfatase A leucocytaire fournissent des résultats normaux. Les sérologies de la syphilis et de la toxoplasmose sont négatives. Seules anomalies, une vitesse de sédimentation accélérée à 50 %, une hyperprotéïnémie à 83 g/l à l'ionogramme, confirmée par l'électrophorèse des protéines qui met en évidence une nette hypoalbuminémie à 38,7 %, une hyperalpha-2-globulinémie à 14,4 % et une hypergamma-globulinémie à 31,4 %.

Les examens sur les urines sont eux aussi normaux : réaction de Brandt et de Berry-Spinanger négatives, chromatographie des acides aminés urinaires et arylsulfatase A urinaire normales.

Le liquide céphalorachidien ne présente aucune anomalie.

Cytochimie, sérologie de la syphilis, électrophorèse des protéines, immuno-électrophorèse sont elles aussi normales.

La cuti-réaction à la tuberculine reste négative.

La détermination de l'âge osseux donne un résultat concordant avec l'âge réel.

C - Les examens spécialisés

L'électrocardiogramme révèle un tracé absolument normal pour l'âge.

De plus, l'électroencéphalogramme ne peut mettre en évidence aucune anomalie.

La pneumoencéphalographie montre une "dilatation ventriculaire globale, avec, peut-être, légère prédominance de la dilatation du côté gauche".

Surtout, l'examen ophtalmoscopique, pour la première fois, observe une pâleur papillaire à bords nets de type atrophie optique primitive. Le reste de l'examen du fond d'oeil est normal. L'ophtalmologiste confirme le strabisme convergent de l'oeil droit et le nystagmus de recherche.

Enfin, l'examen du caryotype, réalisé à partir d'une culture de sang, répond 46 chromosomes, XX, et ne montre pas d'anomalies chromosomiques.

D - L'examen psychologique

Il donne au test de Borel-Maisonny un âge mental de 18 mois environ, ce qui correspond à un quotient de développement de 36, et confirme bien, malheureusement, la débilité profonde.

E - Le problème orthopédique

Pour les orthopédistes, l'existence du pied varus équin est liée à une rétraction du triceps sural qui porte surtout sur les jumeaux.

On pose donc l'indication opératoire d'une désintertion des jumeaux, justifiée par une ébauche de marche.

En fait, on réalisera, en Février 1971, un allongement bilatéral du tendon d'Achille.

On profitera de l'intervention pour réaliser en même temps une biopsie du nerf fémoro-cutané, qui ne pourra révéler, mais on ne l'appren-

dra que plus tard, qu'une très importante sclérose périnerveuse et interstitielle de l'endonèvre et surtout de l'épinèvre et du périnèvre, d'aspect dystrophique chronique et ancien mais sans caractère spécifique, sans dépôt anormal, sans aspect inflammatoire quelconque.

A ce moment de l'observation, on avait déjà remarqué le tableau comparable chez le frère de Laurence. L'atrophie optique primitive bilatérale, la paraparésie, le pied varus équin, et l'atteinte familiale évoquaient de plus en plus une hérédodégénérescence spino-cérébelleuse, et on pensa même alors qu'il pourrait s'agir plus précisément d'une paraplégie spasmodique familiale de Strümpell-Lorrain.

Les constatations rassemblées alors ne permettaient guère de proposer mieux dans l'immédiat qu'une rééducation motrice et pour l'avenir, qu'une éducation spécialisée en institut médico-pédagogique pour débiles profonds.

Après l'intervention chirurgicale, Laurence, plâtrée, est donc rendue à sa famille, le 13 Février 1971, pour six semaines.

II - DEUXIEME SEJOUR

Laurence revient dans le service, comme prévu, le 20 Mars 1971, pour ablation de ses plâtres et début de la rééducation à la marche.

Si l'intervention semble avoir maintenant corrigé à peu près l'équinisme il existe, en contrepartie, une rotation interne bilatérale au niveau de l'avant-pied.

On remarque également une amyotrophie des muscles jambiers.

Les réflexes tendineux restent très vifs, mais on ne retrouve pas le signe de Babinski.

On propose donc le port de chaussures orthopédiques avec effet anti-varus sur l'avant-pied et butée à double effet anti-équin et anti-talus et la mise en place d'un appareil de Perlstein bilatéral avec dérotateur.

Malheureusement, le délai pour obtenir les chaussures est trop long. Une deuxième fois, le 27 Avril 1971, Laurence quitte donc le service avec des attelles et sera reconvoquée ultérieurement pour ses chaussures. En attendant, la rééducation sera poursuivie à raison de deux séances hebdomadaires.

III - TROISIEME SEJOUR

Le 14 Octobre 1971, Laurence revient pour adaptation de ses chaussures orthopédiques et mise en place de l'appareil de Perlstein.

Les parents ont constaté des progrès. La propreté de jour et de nuit semble acquise, Laurence mange seule, mais le vocabulaire reste toujours aussi réduit.

Un nouvel examen psychologique ne peut cependant confirmer l'impression des parents. Il faut préciser que l'opposition, qui dominera toute la durée de ce troisième séjour, est telle que l'on met sur son compte le résultat plutôt inférieur même à celui du premier test effectué dix mois auparavant et ne permet finalement de déterminer aucun niveau.

La rééducation avait été régulièrement suivie pendant le retour en famille. Maintenant Laurence marche à quatre pattes, esquisse même quelques pas mais seulement si on la soutient.

A l'examen, on retrouve la paraparésie, l'exagération des réflexes tendineux et le signe de Babinski, l'amyotrophie et l'équinisme réductible à gauche, en partie seulement à droite.

On propose donc une mobilisation biquotidienne et le maintien en attelles dans l'intervalle. Malheureusement, la mobilisation est très douloureuse et la contention en gouttière plâtrée provoque un oedème du pied droit. On les abandonne donc quelques jours.

Une semaine plus tard, un nouvel examen ne retrouve pas de signe de Babinski. Les réflexes tendineux rotuliens sont seulement un peu vifs. Il persiste un certain oedème du pied droit, et l'équinisme, bien que diminué, fait poser l'indication de bottes plâtrées à porter pendant vingt jours.

Laurence quitte le service le 24 Novembre 1971. Elle reviendra le 8 Décembre.

Au cours de ce troisième séjour, on a obtenu confirmation du compte-rendu de l'examen histopathologique réalisé sur la biopsie du nerf fémoro-cutané pratiquée en même temps que l'allongement bilatéral du tendon d'Achille, en Février 1971. Hélas, il faut bien renoncer à y trouver le moindre élément étiologique précis.

IV - QUATRIEME SEJOUR

Le 8 Décembre 1971, Laurence revient dans le service pour ablation de ses plâtres qui ont été assez bien supportés.

L'équinisme s'est réduit. On poursuit la mobilisation, le port des attelles la nuit et on commence l'apprentissage de la marche en cadre.

Cependant, la note cérébelleuse semble s'accroître avec l'apparition d'un tremblement aux membres supérieurs.

On retrouve une vitesse de sédimentation accélérée à 30 % et à l'électrophorèse des protéines sanguines une hyperprotéïnémie à 76 g/l, avec hypoalbuminémie à 48 % et légère augmentation des alpha-2-globulines à 14 % et des gammaglobulines à 21 %.

Un nouvel examen psychologique lui donne à l'échelle de Brunet-Lézine un niveau de 12 à 15 mois, mais le contact réduit ou l'opposition et le handicap visuel rendent très difficile de préciser un niveau. Aussi retient-on précieusement chaque progrès survenu au cours de ces deux mois : l'enfant semble se sociabiliser, sourit un peu plus, commence quelques jeux et même répète deux ou trois noms propres.

Indéniables progrès moteurs également : Laurence démarre la station debout et la marche en cadre de suspension.

On pense donc pouvoir la rendre à sa famille avec poursuite de la rééducation et surveillance médicale régulière tous les deux ou trois mois.

Laurence quitte le service le 1^{er} Février 1972.

V - CONSULTATION DU 7 JUIN 1972

Depuis deux ou trois mois Laurence ne se sert plus de son cadre de marche, ne porte plus ses attelles la nuit et la rééducation motrice se limite à une seule séance hebdomadaire.

A l'examen, l'hypertonie est très importante et l'équinisme du pied droit est réapparu, irréductible.

Le niveau psycho-moteur tourne autour de 18 mois : Laurence joue avec des cubes ou avec son ours, commence à se déplacer à quatre pattes, essaie de répéter, comprend les ordres simples, est propre de jour, rarement la nuit, et semble plus sociable.

Recommencer un plâtre, réintervenir ? Cela ne se justifierait qu'avec reprise sérieuse et régulière de la rééducation...

Laurence entrera un peu plus tard dans un institut médico-pédagogique où ses parents ont trouvé une place.

VI - CINQUIEME SEJOUR

Laurence revient dans le service le 20 Novembre 1973, pour un nouveau bilan, demandé par le médecin de l'institut médico-pédagogique, en vue d'une éventuelle sanction chirurgicale. Laurence, en effet, depuis quelques temps semble rencontrer beaucoup de difficultés avec ses appareils.

A l'examen, il existe un pied équin à gauche et à droite, un pied varus équin.

Les radiographies des pieds montrent en outre une luxation astragaliennne.

Compte tenu des différents handicaps visuel, neurologique et mental et des résultats de la première intervention chirurgicale, on hésite à en proposer une seconde.

C'est alors que l'on évoque le diagnostic de syndrome de Behr et complète le bilan dans ce sens.

Le dosage de l'acide phytanique revenu normal permet d'écarter l'hypothèse d'une maladie de Refsum, variété de neuropathie périphérique hérédo-dégénérative.

L'électromyographie et la mesure de la vitesse de conduction nerveuse concluent à l'existence de "signes d'atrophie neurogène périphérique au niveau des membres inférieurs".

L'électrorétinogramme est normal.

L'étude des potentiels évoqués moyens visuels montre une "altération massive du potentiel évoqué visuel en lumière blanche et bleue et un tracé éteint au rouge" confirmant "l'atteinte du nerf optique pour le rouge et des régions corticales pour la lumière blanche et bleue".

Enfin une seconde biopsie nerveuse ne permet de retenir qu'une "fibrose endoneurale relativement discrète, accompagnée d'une hyperplasie schwannienne diffuse de moyenne importance avec raréfaction modérée des neurites, mais pas d'aspect plus spécifique, ni infiltration inflammatoire, ni dépôt quelconque, ni anomalie vasculaire significative".

Tous ces éléments poussent à retenir le diagnostic de syndrome de Behr. On renonce donc à une seconde intervention chirurgicale et le 19 Décembre 1973 on renvoie Laurence dans son institut médico-pédagogique avec conseils pour la poursuite de la rééducation en espérant pour elle, mais sans trop y croire, que le pronostic habituellement favorable selon la littérature apportera une amélioration.

L'EVOLUTION DE JANVIER 1974 A SEPTEMBRE 1978

En Janvier 1974, Laurence est placée avec son frère dans un nouvel établissement.

A son arrivée, le bilan est bien lourd : retard staturo-pondéral, paraparésie avec amyotrophie, importante rétraction des tendons d'Achille et pieds varus équinés, énorme déficit visuel, et très gros retard psychomoteur.

Le maintien de la tête et du tronc sont acquis, encore qu'en position assise Laurence recherche toujours un appui dorsal, mais la station debout, même soutenue, est impossible.

Petit à petit, la rééducation, refusée au début, est mieux acceptée et apporte quelques progrès : amorce de redressement en position debout, tenue sous les aisselles, et même ébauche de marche. Un essai de marche en cadre haut, infructueux, fait recourir à des exercices de posture pour tenter d'acquérir la station debout.

En Mai 1975, Laurence est appareillée d'un Phelps.

Les progrès s'arrêtent ici. Pendant quelques temps, l'évolution reste stable, puis en Septembre 1975, apparaît une rétraction des fléchisseurs de la main gauche.

Une phase de régression se reproduit. La station assise n'est même plus obtenue et la rééducation, pour n'être pas refusée, n'est que subie.

Un nouvel examen ophtalmologique en Janvier 1976 estime l'acuité visuelle au mieux à 0,1. L'atrophie optique primitive bilatérale et le nystagmus demeurent inchangés.

En Avril 1977, Laurence a 10 1/2 ans. Elle pèse maintenant 20,5 Kg et mesure 122 cm. Elle va bien.

Depuis l'automne 1976 son comportement s'est nettement amélioré. Elle participe davantage à la vie du groupe, ressent les présences autour d'elle et sait les repousser quand elles deviennent trop proches. Elle est sensible à la musique et au chant.

Sur le plan moteur aussi, on remarque des progrès. La préhension de la main droite semble pratiquement acquise, la station debout, appuyée, l'est.

Une lueur d'espoir, enfin ?

En Septembre 1978, on apprend que depuis plus d'un an les choses n'ont pas évolué.

SECONDE OBSERVATION : Patrick.

Le 7 Janvier 1971, les parents de Laurence sont venus la voir.
Avec eux, ils ont amené leur second fils Patrick.

Il a 27 mois.

Lui aussi ne marche pas encore seul et on décide de le garder dans le service.

LES ANTECEDENTS

I - LES ANTECEDENTS HEREDITAIRES ET COLLATERAUX

Nous les avons détaillés dans la précédente observation.
Semblables pour Laurence et Patrick, il n'est donc pas nécessaire d'y revenir.

II - LES ANTECEDENTS PERSONNELS

A - Antécédents gravidiques, obstétricaux et néonataux

L'interrogatoire ne révèle aucun antécédent gravidique, obstétrical ni néonatal.

La grossesse s'est poursuivie sans incident.

L'accouchement, à quinze jours du terme, s'est normalement déroulé.

Le poids de naissance, 2.800 grammes, est à la limite inférieure de la normale.

B - Le développement psycho-moteur

En revanche, le développement psycho-moteur est lent.

Patrick ne sourit que vers 2-3 mois.

Il ne maintient sa tête qu'à 6 mois et ne se tient assis qu'à 10 mois.

Il commence à se relever seul vers 14 mois et à faire ses premiers pas, tenu.

A 1 an, apparaissent les deux premiers mots : "papa", "maman".

Mais, passé 14 mois, les acquisitions ne progressent plus.

LE SEJOUR AU PAVILLON JEAN DECHAUME

I - LES EXAMENS CLINIQUE ET PSYCHO-MOTEUR

A - L'examen clinique

Il retient chez Patrick une légère hypotrophie (poids : 11,3 Kg, taille : 84 cm) et une microcéphalie discrète (périmètre crânien : 48 cm, correspondant à 24 mois).

Il existe un hypertélorisme et un strabisme interne de l'oeil gauche, sans autre dysmorphie crânio-faciale.

Les examens cardio-vasculaire, pulmonaire, abdominal et urogénital sont normaux.

Aux pieds et aux mains, on découvre des troubles trophiques avec signes d'infection secondaire.

L'examen neurologique retient l'absence de marche autonome, une hypotonie, une hyperréflexivité tendineuse aux membres inférieurs avec trépidation épileptoïde du pied, mais sans signe de Babinski.

Il n'y a pas de nystagmus, pas de tremblement ni d'oscillations du tronc ou de la tête en position assise.

B - L'examen psycho-moteur

Le retard psycho-moteur est évident. Patrick n'est propre ni le jour, ni la nuit, ne dit que deux ou trois mots, ne comprend pas les ordres simples, ne mange pas seul.

La station debout est acquise et la marche possible, mais seulement avec soutien.

La préhension, précaire, se limite à l'opposition du pouce aux autres doigts mais il n'existe pas encore de pince termino-terminale.

La coordination débute tout juste : Patrick passe d'une main à l'autre.

Avec un niveau psycho-moteur autour d'1 an, l'examen lui donne un quotient de développement de l'ordre de 40.

II - LES EXAMENS PARACLINIQUES

A - Les examens biologiques

Le bilan biologique ne révèle rien de particulier.

Parmi les examens sanguins, glycémie, ionogramme, bilan phosphocalcique, lipidogramme, uricémie et arylsulfatase A leucocytaire sont normaux. Les sérologies de la syphilis et de la toxoplasmose reviennent négatives. Seules sont discrètement perturbées la numération-formule sanguine avec une légère hyperleucocytose à 11.200 éléments blancs par mm^3 et la seconde électrophorèse des protéines avec une hypoalbuminémie à 46,8 % et une élévation des alpha-2, bêta et gammaglobulines respectivement à 12,7 %, 14,1 % et 22,4 % alors que la première, une semaine plus tôt, avait été tout à fait normale.

Tous les prélèvements d'urines sont satisfaisants : protéinurie, glycosurie, recherche des corps cétoniques négatives, uricosurie et arylsulfatase A urinaire normales.

La cytochimie, la sérologie syphilitique, l'électrophorèse des protéines et l'immunoélectrophorèse sur le liquide céphalorachidien ne révèlent aucune anomalie.

L'exploration du métabolisme du tryptophane (métabolisme nicotinique et hydroxy-indolique) est tout à fait normale.

La cuti-réaction tuberculinique est négative.

B - Les examens spécialisés

Le calcul de l'âge osseux concorde avec l'âge réel.

L'ophtalmoscopie trouve des papilles atrophiques à bords nets.

La macula, les vaisseaux et la rétine sont normaux.

L'électroencéphalogramme ne présente aucune particularité.

La pneumoencéphalographie montre des ventricules latéraux normaux et le quatrième ventricule également visible, mais il existe une dilatation du troisième ventricule et des citernes de base.

Enfin, l'examen du caryotype, à partir de culture de sang, une première fois trouve une mitose anormale. Refait, toutes les mitoses sont normales, 46 chromosomes, XY, aucune anomalie chromosomique.

Ainsi, à la fin de ce séjour, Patrick présente donc une parésie avec note cérébelleuse, une atrophie optique primitive et un retard psycho-moteur.

Ce tableau, le second dans la famille puisqu'on le retrouve chez la soeur aînée, pose par conséquent les mêmes problèmes d'étiologie, de rééducation motrice et d'éducation spécialisée.

Patrick quitte le service le 13 Février 1971 avec principalement une prescription de rééducation.

L'EVOLUTION

I - CONSULTATION DU 13 JANVIER 1972

Depuis onze mois, Patrick, inéduqué, n'a pratiquement fait aucun progrès : absence de marche autonome mais marche possible avec appui, aucune acquisition de la propreté ni du langage.

Les parents signalent une certaine agressivité de Patrick envers eux et quelques crises de colère nocturne avec auto-agressivité.

A l'examen psycho-moteur, difficile en raison de l'opposition, Patrick semble plutôt en régression avec un niveau d'environ 10 mois qui lui donnerait un quotient de développement autour de 25.

L'examen physique retrouve les réflexes tendineux vifs, sans signe de Babinski ni trépidation épileptoïde du pied, le strabisme interne de l'oeil gauche. L'état général est bon par ailleurs.

Au total, évolution plutôt péjorative.

Un placement, vivement souhaitable, sera très difficile à trouver en raison des nombreux handicaps. On y parvient finalement et Patrick accompagne sa soeur dans un premier établissement puis dans un second.

Entre-temps, au cours du cinquième séjour de Laurence au Pavillon Jean Dechaume, on a porté le diagnostic de syndrome de Behr.

A l'arrivée dans le second établissement, en Janvier 1974, Patrick contrôle sa tête et se tient bien assis sur une chaise. Tenu, il est capable de marcher. Seul, il marche à quatre pattes ou debout, avec appui.

II - CONSULTATION DU 8 MAI 1974

Patrick n'est toujours pas propre.

Sur le plan moteur, la station assise est devenue incertaine, la marche plus difficile avec aplatissement des voûtes plantaires.

A l'examen somatique on est frappé par l'importante hypotrophie généralisée (-3 déviations standard) et par l'hypotonie qui semble même gagner la nuque, la tenue de la tête paraissant incertaine.

Les réflexes tendineux restent vifs, sans signe de Babinski et sans rétraction tendineuse.

L'examen psychologique se heurte à une opposition passive

qui ne permet pas d'évaluer le niveau.

Dans l'ensemble on est bien forcé d'admettre une nouvelle régression.

III - DE MAI 1974 A SEPTEMBRE 1978

On assiste, en 1975, à une amélioration de la station debout, appuyée, et on oriente alors la rééducation vers la marche.

En Janvier 1976, Patrick est réexaminé par l'ophtalmologiste : l'acuité visuelle ne dépasse pas 0,1 et l'atrophie optique primitive s'associe maintenant à un nystagmus de fixation.

La régression est évidente avec la disparition de la station assise.

En Avril 1977, Patrick a 8 1/2 ans. Il pèse 16,1 Kg et mesure 103 cm.

Il traverse une phase d'amélioration. Il maintient sa tête, se tient assis, peut même s'asseoir seul. La station debout, appuyée, est acquise, et dans cette position, tenu en avant, Patrick réussit à fléchir et étendre les genoux. Mais toujours aucune acquisition de la marche.

Bien peu de progrès depuis 1971.

En Septembre 1978, on en est au même point.

D I S C U S S I O N

Cette étape essentielle nous obligera à considérer successivement la littérature et les deux observations lyonnaises.

LA LITTERATURE

I - LES CAS PUBLIES

Dans la revue de la littérature nous avons annoncé quatre vingt deux cas, plus ou moins certains, de maladie de Behr.

Dans la perspective d'une exploitation aussi rigoureuse que possible de toutes ces observations, il nous a semblé préférable de ne pas tenir compte des descriptions trop éloignées.

C'est ainsi que nous avons été conduit à écarter de nos considérations les deux cas d'IMAMURA et ICHIKAWA (22) beaucoup plus proches de la maladie de Leber et les trois cas de WAARDENBURG (33) que l'évolution placerait mieux dans le cadre des paralysie cérébrales infantiles spastiques.

Il reste donc soixante dix-sept cas de maladie de Behr qu'il nous a paru intéressant de regrouper selon la classification proposée par SALEEBY (28).

Nous avons ainsi rassemblé soixante et un cas typiques ou supposés tels, faute d'une observation suffisamment longue de l'évolution.

Huit cas peuvent correspondre à des syndromes de Behr abortifs : le cas 14 de SALEEBY (28) bien sûr, mais aussi le cas de CAMPAGNIE (10) et six cas (I,2, II,2, II,4, 5 et 6 et IV,6) de HERMANS et SZLIWOWSKI (21).

Trois fois, les descriptions sont conformes à la définition du syndrome de Behr atypique : le cas 3 de FRANCESCHETTI (13), devenu le cas 15 de SALEEBY (28), et deux cas (II,12 et III,19) de HERMANS et SZLIWOWSKI (21).

Enfin, cinq cas reviennent au syndrome de Behr extensif : le cas de FRANCESCHETTI et BAMATTER (15) et le cas 2 de BAMATTER (4), tous deux repris respectivement aux cas 16 et 19 par SALEEBY (28), les cas 17 et 18 de ce dernier auteur, et le cas 4 de BUKSOWICZ (8).

II - SEMIOLOGIE

Dans ce sous-chapitre, nous étudierons successivement les aspects ophtalmologiques et neurologiques, les données des différents examens paracliniques et enfin les atteintes associées.

A - Les aspects ophtalmologiques

L'atrophie optique apparaît le plus souvent avant 10 ans, quelquefois dès la première année. Pour FRANCESCHETTI (14) il n'est pas impossible que, dans certains cas même, elle puisse être congénitale.

L'examen ophtalmologique découvre une atrophie optique en général temporale, parfois totale et, exceptionnellement, un aspect oedémateux, BEHR (5), ou quelques foyers chorioretiniens dégénératifs, KREUZEDER (24).

La vision centrale est très variable, le plus souvent comprise entre 0,05 et 0,4. Elle peut cependant être excellente ou normale comme dans les cas 3 et 4 de SALEEBY (28) ou, à l'inverse, se limiter à la perception des mouvements de la main comme chez la malade de FRANCOIS (17) ou de la lumière dans le cas 2 de LANDRIGAN, BERENBERG et BRESNAN (25). En général, elle est stable ou même s'améliore.

Le champ visuel périphérique reste le plus souvent normal ou légèrement et concentriquement rétréci. SALEEBY (28) le trouve une seule fois très rétréci (cas 5).

Le scotome central est assez rarement affirmé. BEHR (5) l'observe dans cinq de ses six cas, mais SALEEBY (28) sur ses treize cas nouveaux ne le retient que deux fois. Il peut se limiter à un scotome paracentral pour les couleurs dans un cas de TAKASHIMA (30) ou même pour une seule couleur, le rouge, dans le cas 3 de BUKSOWICZ (8).

En fait, le retard mental ou la difficulté d'obtenir une bonne fixation en rendent la recherche très délicate.

Les altérations du sens chromatique, quand elles sont recherchées, apparaissent très variables. La lecture des tables pseudo-isochromatiques de l'atlas d'Ishihara est tout aussi bien facile ou absolument impossible.

SALEEBY (28), parmi ses treize cas typiques, affirme six fois une perception normale des couleurs, mais, à l'inverse il ne peut vraiment retenir que deux fois une dyschromatopsie. Avec le 100 Hue test de Farnsworth, FRANCESCHETTI (14) observe une bonne discrimination, avec toutefois un pic dans la région deutan, mais six discriminations très basses, sans axe défini. A l'anomaloscope, il trouve une équation de Rayleigh parfois normale, mais plus souvent élargie vers le rouge ou le vert, ou même des dyschromatopsies graves pouvant aller jusqu'à l'achromatopsie.

Le strabisme, convergent ou divergent, se rencontre, selon nos calculs, dans le tiers des cas environ. Si FRANCESCHETTI (14) le retient dans la moitié des cas, cet auteur précise bien qu'il ne s'agit que de ses vingt observations personnelles.

Le nystagmus semble un peu plus fréquent, signalé dans un cas sur deux, à peu près. Il peut être horizontal, vertical, rotatoire ou amblyopique. Selon SALEEBY (28) confirmé par FRANCESCHETTI (14), il ne semble pas exclusivement lié à la mauvaise vision centrale puisque ces auteurs le retiennent chez deux malades au moins qui ont une acuité visuelle excellente ou même supérieure à la normale. Il pourrait donc trouver son explication dans la pathologie neurologique.

L'électrorétinogramme est normal, parfois subnormal, dans toutes les observations où il a été pratiqué.

B - Les aspects neurologiques

Les troubles de la marche sont fréquemment décrits par de nombreux auteurs. La démarche raide, hésitante, incertaine ou ataxique, avec élargissement du polygone de sustentation est rapportée dans un peu plus de la moitié des cas, mais à l'inverse dans plusieurs observations elle est normale, comme dans les cas 10, 12 et 14 de SALEEBY (28).

L'hypertonie est souvent retenue, surtout aux membres inférieurs. Cependant le cas 6 de SALEEBY (28) présentait aux membres inférieurs et supérieurs une hypotonie qui ne touchait que les membres supérieurs dans le cas 8 du même auteur.

Le signe le plus constant, retrouvé dans 80 % des observations est la vivacité ou l'exagération des réflexes ostéo-tendineux aux membres inférieurs. Toutefois, dans le cas 8 de SALEEBY (28), ceux-ci ont pu être totalement absents à un premier examen, et plutôt faibles à un second, comme dans le cas 11 du même auteur. FRANCOIS (17) signale lui aussi, pour son cas unique, une abolition complète des réflexes rotuliens et achilléens.

Le signe de Babinski, unilatéral ou bilatéral, accompagne l'hyperréflexivité tendineuse dans un peu moins d'un cas sur deux. Il arrive

exceptionnellement qu'il coexiste avec des réflexes tendineux faibles ou absents comme SALEEBY (28) l'a fait remarquer dans ses cas 8 et 11.

Dans le tiers des observations, les auteurs découvrent un signe de Romberg. Celui-ci est d'ailleurs diversement apprécié : limite, oscillant, net ou franc.

L'ataxie appartient au tableau neurologique, mais n'est mentionnée que dans 20 % des cas environ, discrète, volontiers limitée à une légère imprécision à l'épreuve doigt-nez ou talon-genou. Mais la moitié des auteurs ne la mentionne même pas.

On constate très souvent, au début des observations, un retard psycho-moteur de 2 à 3 ans qui en général se comble, au moins partiellement, avec l'évolution. Dans environ deux tiers des cas, les auteurs retiennent une débilité mentale, légère le plus souvent, mais parfois prononcée. Six fois seulement, le quotient intellectuel a été déterminé, variant de 52 à 77, cas 8 et 9 de SALEEBY (28), observation 2 et 3 de HERMANS et SZLIWOWSKI (21) et cas 1 et 2 de LANDRIGAN, BERENBERG et BRESNAN (25). En revanche, dans le tiers restant, le psychisme est considéré comme normal.

La déformation des pieds du type pied de Friedreich s'observe finalement dans un peu moins du tiers des cas. Cette déformation peut aller de la simple ébauche au pied creux typique. Dans le cas 3 de FRANCESCHETTI (13), l'auteur retient au contraire, un pied plat, le cas 2 de BAMATTER (4) présente parmi ses nombreuses malformations un pied bot varus et LANDRIGAN, BERENBERG et BRESNAN (25) parlent de pieds équins dans leur premier cas.

C - Les examens paracliniques

Les bilans biologiques, de plus en plus complets dans les observations les plus récentes, n'ont révélé, pour l'instant, aucune anomalie spécifique. Sang, urines, liquide céphalorachidien sont toujours normaux quels que soient les examens, chimiques, cytologiques, sérologiques ou enzymatiques.

Les examens radiologiques n'apportent pas non plus d'éléments caractéristiques. Les âges osseux correspondent aux âges réels.

La pneumoencéphalographie, quatre fois normale ou du moins non pathologique chez SALEEBY ((28)), révèle chez BUKSOWICZ (8) une hydrocéphalie minime dans le cas 1 et dans le cas 3 une dilatation symétrique des ventricules et des espaces sous arachnoïdiens.

L'électroencéphalographie ne montre tout au plus que des tracés discrètement désorganisés ou, éventuellement, des signes d'épilepsie.

Avec BUKSOWICZ (8) apparaissent les premières recherches histopathologiques et électriques.

La biopsie musculaire met en évidence des lésions de neuropathie motrice chronique dans les cas de BUKSOWICZ (8) et de LANDRIGAN, BERENBERG et BRESNAN (25).

La biopsie nerveuse réalisée par ces derniers auteurs ne retient qu'une fibrose interstitielle et une diminution des fibres nerveuses de gros diamètre, mais pas de cellules inflammatoires.

La vitesse de conduction nerveuse est très ralentie ou même pratiquement nulle dans les cas 1 et 2 de LANDRIGAN, BERENBERG et BRESNAN (25).

L'électromyographie met en évidence des signes d'atteinte du neurone périphérique et des signes myopathiques dans le cas 4 de BUKSOWICZ (8).

D - Les atteintes associées

Assez nombreuses et variées, elles concernent les aspects ophtalmologiques, neurologiques et morphologiques.

Isolée ou associée à d'autres anomalies pupillaires, l'anisocorie est observée quatre fois : cas 2 et 3 de TAKASHIMA (30), cas 3 de FRANCESCHETTI (13) et cas 4 de BUKSOWICZ (8).

Dans le cas 3 de FRANCESCHETTI (13) elle s'accompagne d'une hétérochromie et d'une aréflexie pupillaire totale.

HERMANN et FREUDENTHAL (20) n'ont retenu dans leur unique observation qu'une déformation pupillaire discrète.

Le ptosis est noté lui aussi dans quatre observations : le cas 3 de FRANCESCHETTI (13), les cas 1 et 2 de BAMATTER (4) et le cas 12 de SALEEBY (28).

L'épicanthus n'est signalé que dans le cas 3 de FRANCESCHETTI (13).

Enfin CORDES (12) mentionne des opacités cristalliniennes dans le cas 2.

ANDRE VAN LEEUWEN et VAN BOGAERT (1) observent deux parésies faciales de type central.

Une hypoacousie est retrouvée dans les cas 8 et 11 de SALEEBY (28) et dans le cas 2 de LANDRIGAN, BERENBERG et BRESNAN (25).

Les cas 5 et 9 de SALEEBY (28) sont atteints d'une épilepsie légère et HERMANS et SZLIWOWSKI (21) la signale dans l'une de leurs trois observations, celle de la mère (III, 4) qui présente un tableau ophtalmologique de syndrome de Behr.

Une surdi-mutité touche un malade de FRANCESCHETTI (14).

Quant à l'énurésie que BEHR (5) incluait dans sa description, on ne la retrouve que dans treize observations : les six cas de BEHR (5), cinq des six cas de TAKASHIMA (30), le cas unique de KAYSER (23) et le cas 4 de BUKSOWICZ (8).

Enfin, SALEEBY (28) remarque une syndactylie bilatérale des deuxième et troisième orteils dans le cas 8 et BUKWOWICZ (8) fait la même constatation dans les cas 1, 3 et 4.

III - HEREDITE

A - Atteintes de plusieurs membres dans une fratrie

Si l'on écarte, comme nous l'avons justifié plus haut, les cas d'IMAMURA et ICHIKAWA (22) et de WAARDENBURG (33), on se rend compte que par treize fois la maladie de Behr touche deux, trois ou exceptionnellement quatre membres d'une même fratrie.

Dans les deux cas de KREUZEDER (24), il s'agit de jumelles monozygotes.

B - Apparentement

Une seule fois dans la littérature, HERMANN et FREUDENTHAL (20) ont affirmé un apparentement, puisque le père et la mère de leur cas unique étaient cousins germains.

Un doute peut également subsister pour les parents du cas 6 de SALEEBY (28) qui avaient même village natal et même nom.

C - Transmission

La maladie de Behr atteint indifféremment les deux sexes, puisque les soixante dix-sept cas retenus concernent quarante et un garçons et trente-six filles. La différence entre les sexes n'est pas significative.

En règle générale, la transmission est récessive dans la maladie de Behr, les ascendants étant habituellement sains.

Donnent tort à cette affirmation, les arbres généalogiques

d'ANDRE VAN LEEUWEN et VAN BOGAERT (1), de BAMATTER (4), de CAMPAGNIE (10) et de HERMANS et SZLIWOWSKI (21).

C'est précisément dans l'arbre généalogique d'ANDRE VAN LEEUWEN et VAN BOGAERT (1) que l'on observe l'atteinte unique de quatre frères et soeurs. Mais il faut immédiatement ajouter que la transmission se fait en dominance irrégulière dans cette famille où l'on compte sept cas d'atrophie optique du type Leber dans les deux précédentes générations, à moins qu'il ne s'agissent déjà de formes abortives de syndrome de Behr à manifestation tardive, anticipées et aggravées dans la descendance, comme cela s'observe volontiers dans les maladies hérédo-dégénératives.

Cette généalogie et les constatations anatomo-pathologiques uniques rassemblées par ces auteurs leur ont permis de penser que la maladie de Behr pourrait représenter "le chaînon reliant l'atrophie optique de Leber aux hérédo-ataxies", mais nous y reviendrons plus loin.

Les deux fillettes de BAMATTER (4) sont issues d'une famille tarée de ptosis bilatéral et de blépharophimosis. La première présente un syndrome de Behr typique, la seconde, un syndrome extensif très chargé.

Le gène responsable aurait donc une expressivité fort variable et une spécificité peu appuyée.

L'arbre généalogique et la description clinique de CAMPAGNIE (10) soulèvent la question d'une maladie de Friedreich fruste ou d'un syndrome de Behr abortif.

La généalogie des treize cas de HERMANS et SZLIWOWSKI (21) rappelle par la transmission dominante et l'aggravation dans la descendance, celle d'ANDRE VAN LEEUWEN et VAN BOGAERT (1).

A côté de la transmission récessive habituellement observée, l'existence d'une hérédité à transmission dominante dans la maladie de Behr semble donc bien réelle.

IV - NOSOLOGIE

La place de la maladie de Behr reste encore peu précise.

Les auteurs s'accordent pour la ranger dans le groupe des hérédo-dégénérations spino-cérébelleuses. Certains la rapprochent de la maladie de Friedreich, d'autres de l'hérédo-ataxie cérébelleuse de Pierre-Marie.

CAMBIER (9), CONTAMIN et SABOURAUD (11) voient dans la maladie de Behr une forme clinique de maladie de Friedreich avec association d'atrophie optique. En faveur de cette conception, ces auteurs retiennent l'hé-

rédité récessive, le début juvénile, l'intrication des trois syndromes cérébelleux (surtout statique), radiculo-cordonnal postérieur et pyramidal et la déformation des pieds observés dans la maladie de Friedreich et comparables dans la maladie de Behr.

Or, dans celle-ci, on retrouve une hyperréflexivité tendineuse caractéristique qui s'oppose à l'aréflexie achilléenne et rotulienne, signe fondamental quasi constant de la maladie de Friedreich. Il n'a pas été rapporté non plus, dans la maladie de Behr, de troubles cardiaques souvent associés dans la maladie Friedreich.

Pour FRANCESCHETTI (14), malgré l'hérédité dominante et le début plus tardif de l'hérédo-ataxie cérébelleuse de Pierre-Marie, l'hypertonie et l'exagération des réflexes tendineux, l'association très fréquente de troubles ophtalmologiques et vestibulaires, sont communes à cette affection et à la maladie de Behr. En outre, le cas qu'il a publié avec BAMATTER (15), en 1940, a évolué vers un syndrome de Pierre-Marie que SALEEBY (28) a classé parmi les cas de syndrome de Behr extensif (cas 16).

Quoi qu'il en soit, un examen anatomo-pathologique unique dans la littérature a permis de situer la maladie de Behr par rapport aux hérédo-ataxies et à la maladie de Leber.

VAN BOGAERT et ANDRE VAN LEEUWEN (22) ont pu le réaliser sur l'ainé de leur quatre cas, décédé d'hémorragie cérébrale à l'âge de 11 ans. Nous en reprendrons l'essentiel.

L'examen confirme l'accident sans pouvoir en préciser l'origine.

En ce qui concerne les voies optiques, le deuxième neurone était totalement dégénéré, le troisième intact.

Le nerf optique intra-crânien présentait une atteinte diffuse des faisceaux axiaux et intermédiaires et, à la périphérie, un épaississement des septa, fragmentés et épineux.

Au niveau du chiasma, les fibres étaient presque totalement démyélinisées.

On retrouvait d'ailleurs le même aspect de démyélinisation dans la bandelette optique avec, en plus, une gliose secondaire.

Le globe oculaire n'a pu être examiné.

Ces auteurs remarquèrent encore une dégénérescence des systèmes afférents des cordons postérieurs et des voies spino-cérébelleuses et une gliose des voies pyramidales remontant jusque dans la région moyenne du bulbe.

Ces lésions spino-protubérantielles, analogues à celles observées dans les hérédo-ataxies, amenèrent ces auteurs à conclure que la maladie de Behr représente "le chaînon reliant l'atrophie optique de Leber aux hérédo-ataxies".

V - DIAGNOSTIC

Nous ne reviendrons pas sur la discussion du diagnostic différentiel de la maladie de Behr avec la maladie de Friedreich ni avec l'hérédo-ataxie cérébelleuse de Pierre-Marie. Nous venons tout juste d'en préciser les différentes particularités.

En revanche, il convient de le discuter avec les autres hérédodégénération spino-cérébelleuses (paraplégie spasmodique familiale de Strümpell-Lorrain et dystasie-aréflexie héréditaire de Roussy et Lévy), avec la maladie de Refsum et surtout avec la maladie de Leber.

Dans la paraplégie spasmodique familiale de Strümpell-Lorrain l'hérédité est dominante, le début survient dans l'adolescence manifesté par une paraplégie spasmodique progressive inconstamment associée à un pied creux ou à une cyphoscoliose.

Cependant, le diagnostic peut être difficile dans les formes à hérédité récessive où peuvent s'associer un syndrome cérébelleux et des troubles ophtalmologiques ou vestibulaires.

La dystasie-aréflexie héréditaire de Roussy-Lévy est exceptionnelle. Elle se caractérise par un pied creux, une aréflexie et des troubles de l'équilibre et de la marche en relation avec un syndrome radiculo-cordonal postérieur.

On en discute même l'identité, certains y voyant une forme atténuée ou un moment évolutif de la maladie de Friedreich. Le diagnostic différentiel avec la maladie de Behr y est donc purement théorique.

La maladie de Refsum se transmet sur le mode récessif. Le début se manifeste dans l'enfance ou l'adolescence, par une héméralopie associée, à l'examen du fond d'oeil, à une rétinite pigmentaire et à une atrophie optique. La symptomatologie neurologique s'affirme plus tard avec un déficit moteur périphérique des membres inférieurs, une atteinte de la sensibilité profonde et un syndrome cérébelleux qui peuvent s'accompagner de pieds creux ou de troubles cardiaques.

Surtout, il existe une hyperalbuminorachie et un stigmate biologique spécifique, la présence anormalement élevée de l'acide phytanique dans le sérum, les urines et le liquide céphalorachidien, liée à l'existence d'un trouble du métabolisme des lipides. La découverte de cette anomalie signe le diagnostic.

Le diagnostic différentiel se discute enfin avec la maladie de Leber.

Encore incomplètement élucidée, l'hérédité est le plus souvent liée au sexe avec une prédisposition masculine d'environ 85 % des cas, du moins en Europe.

Le début, brutal et aigu, apparaît surtout chez l'adulte jeune mais, selon FRANCOIS (16), chez 3,4 % des hommes et chez 6,4 % des femmes, on observe un début avant l'âge de 10 ans.

A ce moment, l'examen ophtalmoscopique constate un oedème papillaire avec hyperhémie. Ce n'est qu'ensuite que s'installe l'atrophie optique surtout temporale, à bords nets, définitive avec scotome caeco-central.

FRANCOIS, VERRIEST, FRANCOIS et ASSEMAN (19) ont pu remarquer dans la maladie de Leber une dyschromatopsie d'axe rouge-vert évoquant une lésion du deuxième neurone. Or FRANCESCHETTI (14) a lui aussi retenu une dyschromatopsie ou même une achromatopsie du type deutan dans la maladie de Behr. La similitude des troubles du sens chromatique dans ces deux affections laisse supposer entre elles une certaine parenté.

L'association de troubles généraux ou neurologiques classiquement rare dans la maladie de Leber semble, en fait, plus souvent rencontrée. FRANCOIS (16), confirmé entre autres par WILSON (37), BRUYN et WENT (7), fait déjà mention de troubles psychiques, de retard mental, d'épilepsie, de troubles pyramidaux, d'hyperréflexivité tendineuse avec hypotonie, ce qui peut donc rendre plus difficile encore le diagnostic différentiel.

C'est dire l'intérêt de l'électrorétinogramme, régulièrement normal ou subnormal dans la maladie de Behr.

VI - ETIOLOGIE

Il faut bien le reconnaître, aujourd'hui la question de l'étiologie de la maladie de Behr demeure encore obscure.

Les bilans d'exploration biologique, certains pourtant très complets, et les premiers examens électriques et histologiques n'ont, pour le moment hélas, rien découvert de caractéristique.

L'hérédité ? Les examens du caryotype, toujours normaux, écartent l'hypothèse d'une aberration chromosomique et, jusqu'à présent, une dysmétabolie génique a échappé à toutes les investigations actuelles sur le sang, les urines et le liquide céphalorachidien. Néanmoins, les arbres généalogiques que nous connaissons doivent nous confirmer à poursuivre les recherches dans ce domaine.

Mais deux points particuliers avivent encore notre curiosité, sans que, là aussi, nous ne soyons à même d'apporter une réponse satisfaisante.

Nous avons remarqué la disproportion entre le nombre de cas de maladie de Behr publiés en Europe Continentale et celui des observations des auteurs anglo-saxons.

S'il est vrai que l'on ne retrouve bien que ce que l'on recherche, un moindre intérêt pour cette affection outre-Manche et outre-Atlantique constitue une explication possible, qui ne saurait toutefois éloigner l'éventualité d'une distribution géographique inhomogène de la maladie de Behr.

Enfin, le regroupement particulier des atteintes oculaire, pyramidale et aussi corticale dans la mesure où il existe un déficit psychique conduit à rechercher une atteinte systémique causale qui se situerait dans les six premières semaines au plus du développement embryonnaire.

Mais, là aussi, les résultats des diverses recherches sérologiques menées jusqu'ici sont revenus désespérément négatifs.

Notre impatience à mieux connaître l'étiologie de la maladie de Behr reste donc entière, et ce n'est certainement pas l'ancienne et stérile notion d'abiotrophie qui lui donnera satisfaction.

VII - TRAITEMENT

En l'absence de cause curable actuellement connue, il n'existe donc aucun traitement étiologique possible de la maladie de Behr : ni chimiothérapie substitutive, ni régime d'exclusion, ni agent chélateur.

Pour TOMKIEWICZ, ROBAIN et ZUCMAN (31) il est rare, dans les encéphalopathies infantiles, de pouvoir proposer un tel traitement et c'est là une raison supplémentaire de ne rien négliger de la surveillance pédiatrique et du traitement symptomatique.

La surveillance pédiatrique s'assurera d'une alimentation normale, diversifiée et vitaminée et d'une bonne hygiène générale. Les vaccinations, en particulier, doivent être normalement pratiquées, à l'exception bien sûr des vaccinations anti-varioloïque et anti-coquelucheuse.

Le traitement symptomatique cherche à améliorer la déficience mentale, les troubles du comportement, les troubles sensoriels et les

troubles orthopédiques.

Nous ne disposons pas de traitement médical véritablement actif sur la déficience mentale. Les vitamines, l'acide glutamique, les acides nucléiques sont illusoires.

Sur les troubles du comportement la chimiothérapie possède une action partielle mais utile en facilitant la tolérance de l'entourage à l'enfant. Mais elle ne saurait remplacer les indispensables stimulations et la prise en charge affective et psychopédagogique.

Le déficit visuel peut être assez facilement compensé par le port de lentilles correctrices. SALEEBY (28) y associe toujours une cure de six mois de vitamine E et, sur l'atrophie optique récente du cas 12, cet auteur a essayé, avec un bon résultat, des infections rétrobulbaires de cobra-toxine. WENDA (36) rapporte trois cas d'amélioration notable de la vision par une méthode hormonale un peu particulière : la ligature bilatérale du canal déférent qui provoque le réflexe neuro-hormono-sexuel.

Les moyens sont plus réduits dans le traitement du strabisme. La cure chirurgicale, quelquefois essayée dans la littérature, semble avoir donné de bons résultats, mais jamais aucun auteur n'envisage le recours à la rééducation orthoptique en raison du déficit intellectuel.

Les mêmes limites se rencontrent dans le traitement des troubles orthopédiques. On devra toujours, dans l'appréciation du pronostic chirurgical et dans les indications d'appareillages, tenir largement compte des difficultés ultérieures de la rééducation et des ressources intellectuelles. Aussi, la prévention de ces troubles orthopédiques conserve-t-elle toute son importance. La mobilisation, passive et active, précoce, doit pouvoir être conduite par les parents eux-mêmes ce qui suppose qu'ils en ont reçu l'information nécessaire.

Tous ces nombreux aspects du traitement, pour indispensables qu'ils soient, ne sauraient suffire, sans une éducation motrice et pédagogique, le plus possible assurée par les parents eux-mêmes, pour amener à leur épanouissement optimal les possibilités de l'enfant.

VIII - LE CONSEIL GENETIQUE

La littérature, selon nos recherches, ne semble pas s'y intéresser.

Il est vrai que l'existence de deux modes possibles de transmission héréditaire, dominante ou récessive, l'absence pour le moment de

traduction biologique connue qui permettrait de reconnaître les porteurs du trait, la grande variabilité de la gravité et de l'évolution de l'affection, la possibilité de son apparition tardive chez les aînés alors que la famille s'est déjà aggrandie d'autres frères et soeurs et l'inexistence d'un véritable traitement curatif représentent autant de difficultés et d'écueils dans la formulation du conseil génétique.

On rejoint ici la réflexion de ROBERT (27) sur les exigences et les limites du conseil génétique. Mais le personnaliser, l'expliquer sans l'imposer, dans son imparfaite réalité, aux parents qui le demandent, s'assurer qu'il a été compris d'eux, ne représentent-ils pas déjà quelques uns des objectifs les plus utiles et les plus attendus du médecin ?

Tels sont, parmi les plus importants, les divers aspects que la littérature nous a conduit à retenir.

Pour compléter cette discussion, il reste maintenant à leur comparer les deux observations lyonnaises.

LES DEUX OBSERVATIONS LYONNAISES

Elles sont assez facilement superposables à celles de la littérature, avec toutefois quelques particularités.

I - HEREDITE

Il s'agit dans ces deux observations, d'une soeur et d'un frère. Leur frère cadet est décédé à 14 mois d'une cardiopathie congénitale. Les familles de leurs parents ne sont pas apparentées et il n'existe pas d'antécédents héréditaires notables de troubles ophtalmologiques ni neurologiques.

Cette distribution généalogique horizontale permet bien de retenir une transmission récessive, la plus habituelle dans la maladie de Behr.

II - CLINIQUE

Le début de l'affection se situe dans les deux premières

années avec la constatation d'un retard du développement psycho-moteur, surtout évident par le retard et les troubles de la marche.

La symptomatologie ophtalmologique correspond à celle habituellement observée.

L'atrophie optique primitive est affirmée à l'âge de 4 1/2 ans chez la soeur et de 27 mois chez le frère.

La vision centrale est très réduite, inférieure ou égale à 0,1.

La soeur et le frère présentent un strabisme convergent de l'oeil droit et un nystagmus, dès le début de l'observation chez Laurence, apparu à l'âge de 7 ans chez Patrick.

Les troubles neurologiques sont essentiellement représentés par la paraparésie spastique avec hyperréflexivité tendineuse et signe de Babinski. Le syndrome cérébelleux, surtout statique, est discret, du moins au début, plus net au cours de l'évolution.

La déformation des pieds, en revanche, se distingue du pied creux de Friedreich classiquement observé puisque dans ces deux observations, il s'agit de pieds varus équin.

Cette déformation n'est décrite qu'une seule fois, dans le cas 1 de LANDRIGAN, BERENBERG et BRESNAN (25), et encore il n'est question que de pieds équin. Quant à SALEEBY (28), il signale dans le cas 18 une hyperflexion du pied.

III - EXAMENS PARACLINIQUES

Les résultats des examens paracliniques et spécialisés rejoignent tout à fait ceux de la littérature.

Le bilan biologique ne découvre aucune anomalie précise.

Les investigations radiologiques retrouvent les déformations des pieds et, à la pneumoencéphalographie, des aspects de dilatation des ventricules latéraux ou du troisième ventricule et des citernes de base.

Les examens électriques et histopathologiques ont révélé des signes de neuropathie périphérique, non spécifiques, comme dans les autres observations les plus récentes de la littérature.

IV - EXAMEN PSYCHO-MOTEUR

Ce qui frappe encore dans les cas de Laurence et Patrick c'est l'importance du retard du développement psychomoteur. Pratiquement aucun langage, station assise tour à tour acquise puis perdue, puis récupérée, et pour le moment impossibilité de marche autonome. SALEEBY (28) observe les mêmes constatations dans les cas 18 et 19 classés dans le groupe des syndromes de Behr extensifs. BUKSOWICZ (8) rapporte lui-aussi dans le cas 4 une détérioration mentale marqué et une évolution plutôt défavorable.

V - DIAGNOSTIC

Finalement, il nous paraît justifié de considérer ces deux observations comme les deux premiers cas lyonnais de maladie de Behr.

Toutefois, l'importance des retards psycho-moteurs, assez inhabituelle mais déjà quelquefois signalée, en particulier par SALEEBY (28), et l'évolution plutôt défavorable dans ces deux observations nous incitent à les ranger dans le groupe des syndromes de Behr extensifs.

C O N C L U S I O N

En 1909, BEHR (5) décrit, sous la dénomination d'atrophie optique infantile hérédo-familiale compliquée, une association clinique originale d'atrophie optique primitive, en général temporale, de troubles neurologiques, caractérisés essentiellement par une hyperréflexie tendineuse, assez souvent avec signe de Babinski, et par une ataxie légère, et d'un retard mental, en règle peu marqué.

Depuis, la littérature n'a rassemblé que quatre vingt deux cas, plus ou moins sûrs, de cette affection.

Leur étude a permis d'en éclaircir les aspects sémiologiques, évolutifs, nosologiques et héréditaires et, surtout, de proposer une classification établie sur l'importance respective des troubles ophtalmologiques et neurologiques.

A l'inverse, les différentes recherches biologiques, radiologiques, électriques et histopathologiques ne sont pas encore parvenues à préciser l'étiologie.

Il n'existe pas de traitement curatif.

Deux cas, touchant une soeur et son frère, ont été observés pour la première fois, à Lyon, entre 1970 et 1978.

Chez eux, les symptomatologies ophtalmologique et neurologique sont comparables à celles de la littérature, mais l'importance du retard psycho-moteur et l'évolution bien peu favorable ont conduit au diagnostic de syndrome de Behr extensif.

Vu, le Doyen de la
Faculté de Lyon-Sud

Professeur J. NORMAND

Le Président de la Thèse,
Pr J.M. ROBERT

Vu et Permis d'imprimer,
LYON, le 27 OCTOBRE 1978

Le Président de l'Université Claude Bernard,
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales,
D. GERMAIN

B I B L I O G R A P H I E

1. ANDRE VAN LEEUWEN M. et VAN BOGAERT L.

Sur l'atrophie optique hérédo-familiale compliquée (Behr), forme de passage de l'atrophie de Leber aux hérédo-ataxies.

Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie, 105 : 314-350, 1942.

2. ASSEMAN R.

La maladie de Leber ; étude clinique et génétique. A propos de 86 cas examinés.

Thèse de Médecine (dactylographiée) n°24, Lille, 1958-1959.

3. BACH L.

Familie mit Idiotie, Sehnervenatrophie, Hypertonie und Reflexsteigerung.

Session Aerztlicher Verein zu Marburg, 25/11/1911.

Münchener Medizinische Wochenschrift, 59, 225, 1912.

4. BAMATTER F.

Manifestation simultanée d'atrophie optique, d'oligophrénie et d'hydrocéphalie dans une famille tarée de ptose palpébrale. La relation avec le syndrome de Behr.

Société Suisse de Pédiatrie 27-29/6/1953.

Annales paediatrici, 182, 48-49, 1954.

5. BEHR C.

Die komplizierte hereditäre Optikusatrophie des Kindesalters. Ein bisher nicht beschriebener Symptomkomplexe.

Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 47, II, 138-160, 1909.

6. BONAMOUR G. et RAVAUULT M.P.
Les atrophies optiques.
Ophtalmologie Clinique, II, 930-936, 1970.
7. BRUYN G.W. et WENT L.N.
A sex-linked heredo-degenerative neurological disorder associated with
Leber's optic atrophy. Part I. Clinical Studies.
Journal of the Neurological Sciences, 1, 59-80, 1964
8. BUKWOWICZ C.
Powikłany dziecięcy zanik prosty nerwów wzrokowych Behra (zespół Behra).
Complications dans l'atrophie optique infantile simple (syndrome de Behr).
Klinika Oczna, 35 : 95-100, 1965
9. CAMBIER J. et MASSON M.
Maladies héréditaires et dégénératives.
Abrégé de Neurologie, 315-324, Masson et Cie, 1972.
10. CAMPAGNIE P.
L'atrophie optique héréditaire à transmission dominante.
Thèse de Médecine (dactylographiée) n°17, Lille, 1962-1963.
11. CONTAMIN F. et SABOURAUD O.
Les hérédodégénération spino-cérébelleuses.
Eléments de Neurologie, II, 1280-1285, Flammarion, 1970.
12. CORDES F.C.
Optic atrophy in infancy, childhood and adolescence : a survey of 81
cases.
American Journal of Ophthalmology, 35, 1272-1284, 1952.
13. FRANCESCHETTI A.
Le syndrome de Behr, ses rapports avec la maladie de Leber et les hérédodégénérations.
Ophtalmologica, 107, 17-25, 1944.
14. FRANCESCHETTI A.
L'atrophie optique infantile compliquée (maladie de Behr).
Journal de Génétique Humaine, 15, 322-331, 1966.

15. FRANCESCHETTI A. et BAMATTER F.

Atrophie optique infantile associée à des troubles généraux (syndrome de Behr). Société Suisse de Pédiatrie 17-18/6/1939.

Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 70, 285-286, 1940.

16. FRANCOIS J.

Affections du nerf optique : atrophies optiques.

L'Hérédité en Ophtalmologie, 581-599, Masson et Cie, 1958.

17. FRANCOIS J.

Mode d'hérédité des hérédodégénérescences du nerf optique et leurs associations avec les affections neurologiques systématiques.

Journal de Génétique Humaine, 15, 147-220, 1966.

18. FRANCOIS J.

Les atrophies optiques héréditaires.

Journal de Génétique Humaine, 24 (3), 183-200, 1976.

19. FRANCOIS J., VERRIEST G., FRANCOIS P. et ASSEMAN R.

Etude comparative des dyschromatopsies acquises associées aux différents types d'atrophie optique hérédofamiliale.

Annales d'Oculistique, 194, 217-235, 1961.

20. HERMANN K. et FREUDENTHAL F.

Über einen Fall von Optikusatrophie im Kindesalter.

Zeitschrift für Augenheilkunde, 80, 130-140, 1933.

21. HERMANS G. et SZLIWOWSKI H.

Atrophie optique compliquée de l'enfance (Maladie de Behr).

Journal de Génétique Humaine, 15, Supplément, 219-227, 1966

22. IMAMURA S. et ICHIKAWA K.

Atrophie optique familiale avec tremblement et déchéance intellectuelle.

Revue Neurologique, 26, 277-282, 1919.

23. KAYSER R.

Über infantile familiäre Optikusatrophie (Behr).

Confinia Neurologica, 15, 310-323, 1955.

24. KREUZEDER R.

Über erbliche Sehnervenatrophie mit entzündlichen und degenerativen Netzhautveränderungen, mit Störungen der Pyramiden - und Koordinationsbahnen im Kindesalter bei einem eineiigen Zwillingsspaar.

Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 100, 42-67, 1938.

25. LANDRIGAN P.J., BERENBERG W. et BRESNAN M.

Behr's syndrome : familial optic atrophy, spastic diplegia and ataxia.

Developmental Medicine and Child Neurology, 15, 41-47, 1973.

26. LEBER T.

Über hereditäre und congenital-angelegte Sehnervenleiden.

Archiv für Ophthalmologie, XVII, 249-291, 1871.

27. ROBERT J.M.

Le conseil génétique. Probabilités et réalités.

La Revue du Praticien, 26, 7, 447-460, 1976.

28. SALEEBY S.S.

Maladie de Behr ou atrophie optique infantile compliquée hérédo-familiale.
Etude de 19 cas.

Thèse n° 2734, Genève, 1960.

29. STÄHLIN S.

Gibt es eine erbliche Sehnervenatrophie ausser der Leberschen Atrophie.

Archiv für Augenheilkunde, 104, 222-263, 1931.

30. TAKASHIMA S.

Sechs Fälle der komplizierten hereditär-familiären Optikusatrophie des Kindesalters (Behr).

Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 51, II, 714-722, 1913.

31. TOMKIEWICZ S., ROBAIN O. et ZUCMAN E.

Encéphalopathies infantiles.

Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Neurologie, 17057 A 10, 1973.

32. VAN BOGAERT L. et ANDRE VAN LEEUWEN M.

Première observation anatomo-clinique de l'atrophie optique hérédo-familiale compliquée de Behr.

Bulletin de l'Académie Royale de Médecine de Belgique, VI, 7, 218-225, 1942.

33. WAARDENBURG P.J.

Das menschliche Auge und seine Erbanlagen.

M. Nijhoff, La Haye, 460-462, 1932.

34. WAARDENBURG P.J., FRANCESCHETTI A. et KLEIN D.

Genetics and ophthalmology.

Royal van Gorcum Publisher, Assen (Netherlands), II, 1622-1623, 1963.

35. WALLACE D.C.

A new manifestation of Leber's disease and a new explanation for the agency responsible for its unusual pattern of inheritance.

Brain, 93, 121-132, 1970.

36. WENDA L.

La méthode du traitement de l'atrophie du nerf optique par la voie neuro-hormonale.

Archives d'Ophtalmologie et Revue Générale d'Ophtalmologie (Paris), 12, 779-784, 1952.

37. WILSON J.

Leber's hereditary optic atrophy. Some clinical and aetiological considerations.

Brain, 86, 347-362, 1963.

T A B L E S D E S M A T I E R E S

INTRODUCTION	1
ETUDE CLINIQUE DE L'ATROPHIE OPTIQUE	1
I - SEMIOLOGIE	1
II - DIAGNOSTIC	3
III - ETIOLOGIE	3
LES ATROPHIES OPTIQUES HEREDITAIRES	3
LES DEUX PREMIERES OBSERVATIONS LYONNAISES	7
REVUE DE LA LITTERATURE	9
GENERALITES	9
RESUME DES PUBLICATIONS	12
TABLEAU RECAPITULATIF DES CAS ORIGINAUX	40
LES DEUX OBSERVATIONS LYONNAISES	41
PREMIERE OBSERVATION	41
SECONDE OBSERVATION	53
DISCUSSION	58
LA LITTERATURE	58
I - LES CAS PUBLIES	58
II - SEMIOLOGIE	59
III - HEREDITE	63
IV - NOSOLOGIE	64
V - DIAGNOSTIC	66

VI - ETIOLOGIE	67
VII - TRAITEMENT	68
VIII - LE CONSEIL GENETIQUE	69
LES OBSERVATIONS LYONNAISES	70
CONCLUSION	73
BIBLIOGRAPHIE	74
TABLES DES MATIERES	79





